

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N° 20

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Daniel GRASLAND

Né le 10 Novembre 1945 à PARIS XIVe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE
DE SELS DE L'ACIDE IOXITALAMIQUE,
PROPOSES POUR L'OPACIFICATION RADIOLOGIQUE
DES APPAREILS CARDIOVASCULAIRE ET URINAIRE.**

Président : Mr. E. CHERIGIE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Daniel GRASLAND

Né le 10 Novembre 1945 à PARIS XIVe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE
DE SELS DE L'ACIDE IOXITALAMIQUE,
PROPOSES POUR L'OPACIFICATION RADIOLOGIQUE
DES APPAREILS CARDIOVASCULAIRE ET URINAIRE.**

Président : Mr. E. CHERIGIE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



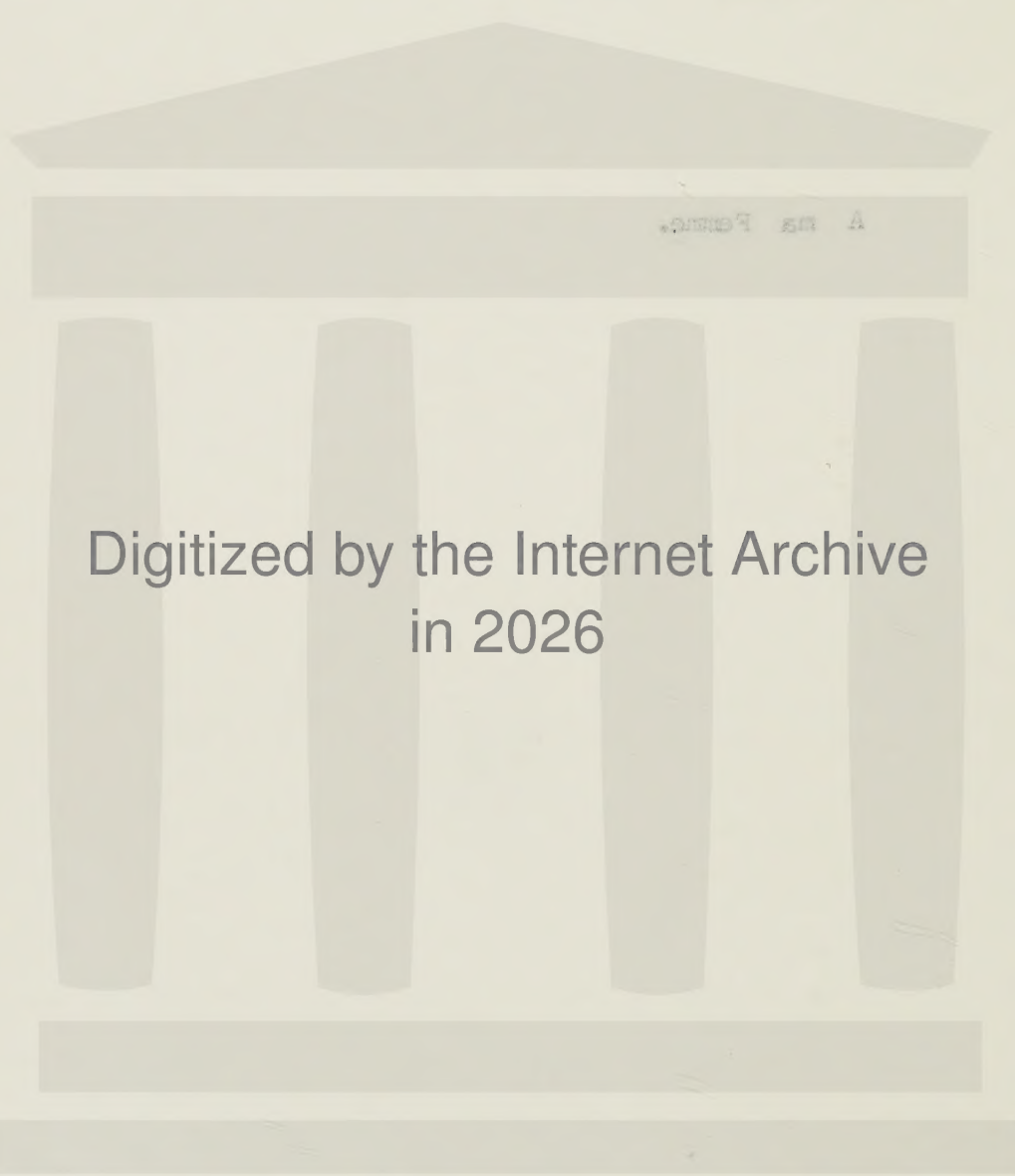
ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mes Parents.

A ma Femme.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556001_0003

A Monsieur le Professeur E. CHERIGIE.

Il nous a appris à aimer la Radiologie et nous a fait
l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Respectueusement.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. CHEYMOL.

Il nous a enseigné les prémices de la Pharmacologie
et a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et a guidé
patiemment nos travaux.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre
respectueux dévouement.

A Mesdames GATEAU

HOLLEVILLE

MOUILLE

MARCOUX

A Mademoiselle GATBIN.

Chacune a participé à l'achèvement de ce travail.

Qu'elles veuillent bien accepter ce témoignage
de nos remerciements.

I N T R O D U C T I O N

Utilisés tout d'abord pour l'opacification de l'appareil urinaire, les produits iodés hydrosolubles furent ensuite introduits dans l'exploration du système cardio-vasculaire en raison de leurs propriétés physicochimiques et de leur élimination rapide par le rein.

L'habituelle réputation d'inertie pharmacologique attribuée à ces produits doit toutefois être tempérée par la constatation d'une certaine toxicité, aussi bien par voie intra-veineuse (pour l'urographie, examen pourtant réputé bénin) : un mort pour soixante mille urographies d'après l'enquête effectuée en 1965 par la Société Française de Radiologie et analysée par COLIEZ, BERNARD, DEGAND et ARVAY (31), que par voie intra-artérielle : 26 morts pour 6.824 angiographies. DOTTER, STEINBERG (38).

Les différents auteurs sont d'accord pour éliminer la toxicité des mécanismes responsables de ces accidents (qui surviennent indépendamment de la dose. COLIEZ (32). Ils proposent le plus souvent :

- un phénomène allergique, malgré les travaux de LASSER (93).
- une histaminolibération progressive - MANN (108)
- un phénomène de Reuilly - COLIEZ (32)
- un processus fibrinolytique - STUHL et coll. (143) - VEREBELY et coll. (152).

La connaissance des différentes propriétés pharmacologiques de ces produits est donc importante car elle permet de prévenir les accidents ou d'en prévoir l'apparition lors de l'emploi de nouveaux produits.

Nous exposerons successivement :

- I - Les caractéristiques générales et les propriétés physico-chimiques des différents produits.
- II - Leur métabolisme.
- III - La toxicité générale et les toxicités locales.
- IV - Les propriétés pharmacodynamiques principales.
- V - Les mécanismes d'action.
- VI - Les présentations des produits expérimentés.
- VII - But de notre étude.

I - LES CARACTERISTIQUES GENERALES ET LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les formules chimiques des principaux produits de contraste sont rassemblées dans la figure 1, le radical R représentant :

- pour le groupe de l'Iodopyracet :
 - soit la diéthylamine
 - soit la diéthanolamine
- et pour les autres groupes :
 - soit le sodium
 - soit la N méthyl-glucamine (voir fig. n° 2).

Ce dernier corps est une base de poids moléculaire élevé (192) qui permet d'augmenter la solubilité du produit de contraste dans l'eau et d'obtenir ainsi des solutions à haute teneur en iode (au détriment de la viscosité).

Différents travaux ont prouvé, d'autre part, que les solutions contenant la N méthyl-glucamine étaient mieux tolérées par le myocarde GENSINI (52) et par les capillaires cérébraux - GONSETTE, BALISAUX (54).

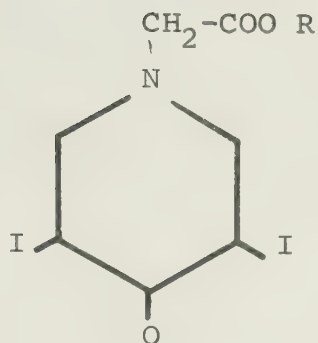
La formule des Iodopyracétates est indiquée seulement pour mémoire car actuellement ces produits ne sont plus utilisés pour l'opacification des territoires vasculaires ou urinaires.

Tous les corps des autres groupes sont des dérivés triodés de l'acide benzoïque possédant une ou deux chaînes latérales aminées.

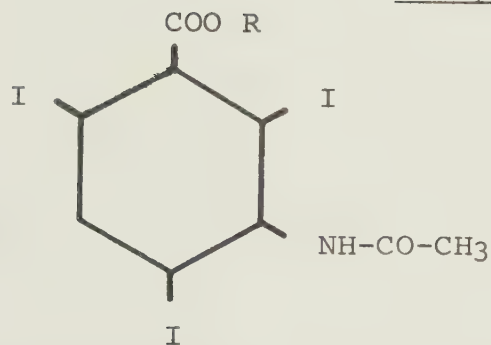
Les principales propriétés physico-chimiques des différents produits de contraste ont été rassemblées dans les tableaux 1 et 2.

Dans le tableau 1 et 1 bis :

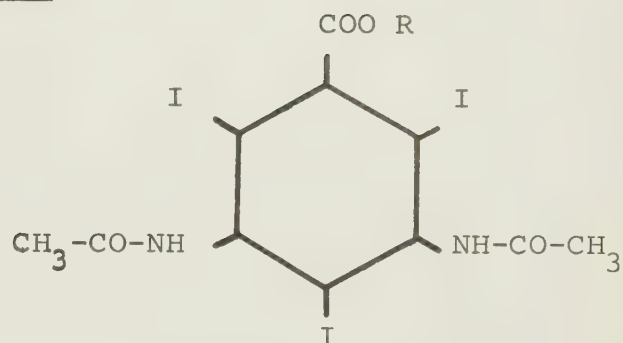
- les pourcentages d'iode indiqués sont ceux retrouvés dans les produits secs.
- le multiple de la solution isotonique est obtenu en faisant le rapport de l'osmolarité de la solution iodée (en m Osm./litre) à l'osmolarité d'une solution "isotonique" de chlorure de sodium à 9 p. mille (307 m Osm/litre) VAN DE BERG (149) - BROWN, HOPPE, BORISENOK (25).
- les noms de spécialités soulignés indiquent les produits commercialisés en France.



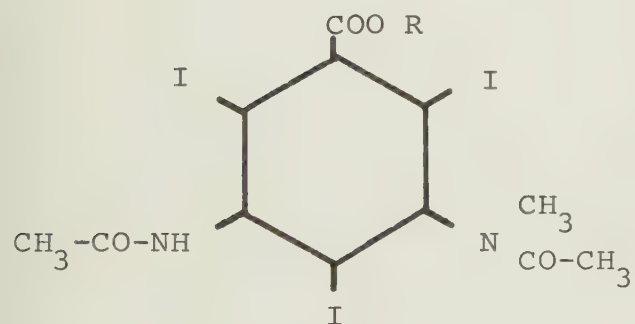
Iodopyracétate



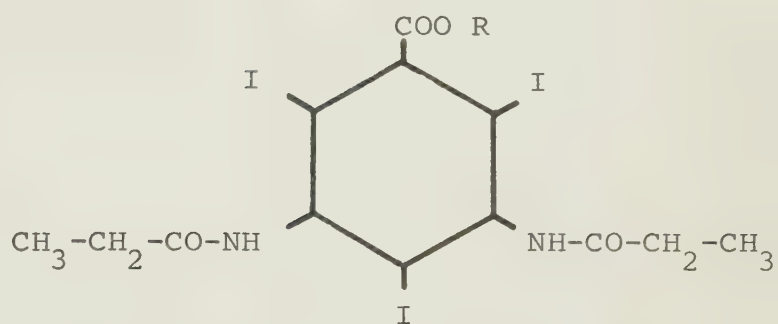
Acétrizoate



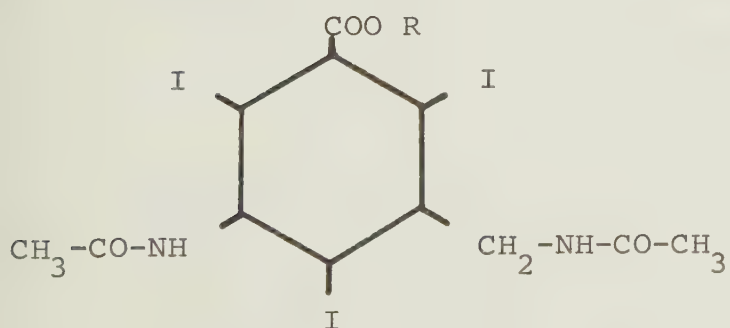
Diacétrizoate



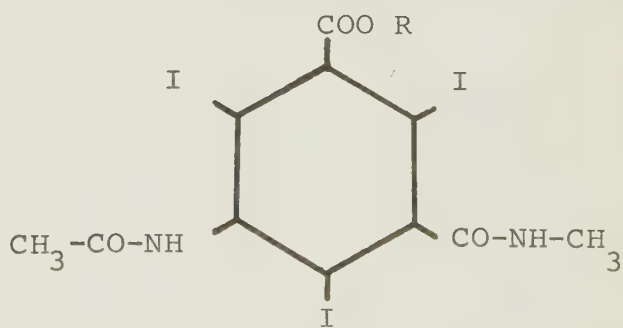
Métrizoate



Diprotrizoate



Iodamine



Iotalamate

Figure n° ①

Structure chimique des principaux groupes de produits de contraste hydrosolubles.

GROUPES CHIMIQUE	SELS	SPECIALITES	P.M.	% IODE	MULTIPLES SOL. ISOTON.
IODOPYRACET	diéthanolamine	UMBRADIL	510	50 %	8,8
	diéthylamine	PERABRODIL <u>DIODONE</u> DIOTRAST			
ACETRIZOATE	sodium	UROKON TRIUROL	579	68,5%	9,5
	sodium + méthylglucamine	PLEXOMBRINE ANGIOMBRINE	—	—	—
	méthylglucamine	<u>VASURIX</u> FORTOMBRINE	731	50,7%	12
DIATRIZOATE	sodium	HYPaque	636	60 %	10
	sodium + méthylglucamine	HYPaque M <u>RADIOSELECTAN</u>	780	49 %	13
	méthylglucamine	RENOGRAFIN CARDIOGRAFIN	809	47 %	—
DIPROTRIZOATE	sodium	MIOKON	664	57,4%	—
	méthylglucamine	RENURIX	836	45,5%	—

Tableau n° 1^{bis}

Dans le tableau 2 :

- la teneur en iode du sel est indiquée en pds/volume.
- la viscosité à 37° est celle retrouvée dans différentes publications ou indiquée par les Laboratoires fabricants. Rappelons que la viscosité du sang est de 3,8 centipoises.

Les différentes valeurs nous montrant que les sels de N méthyl-glucamine à haute teneur en iode ont une viscosité supérieure à celle du sang.

La faible viscosité de l'iotalamate de N méthyl-glucamine est due à sa faible teneur en sel.

II - LE METABOLISME

A) Pour la voie intra-veineuse

Injectées par voie intra-veineuse, les molécules des produits de contraste se fixent en partie sur les protéines sériques et notamment sur l'albumine.

Cette fixation est fonction de la structure chimique du produit (en particulier de la persistance d'un atome de carbone dépourvu de chaîne latérale au niveau du noyau benzénique) comme l'ont montré LASSER, FARR, FUSIMAGARI, TRIPP (92). Ils ont noté par ailleurs une corrélation entre la toxicité du produit exprimée par la DL_{50} IV et le pouvoir de liaison avec l'albumine sérique.

MAHER et NEWLON (107) ont mesuré l'importance des liaisons plasmatiques :

- pour le diatrizoate de sodium et l'iotalamate de sodium, elles sont de 8 à 27 p. cent,
- pour l'iodopyracétate de diéthanolamine, elles sont de 29 à 42 p. cent.

Les mêmes auteurs ont montré que ces liaisons sont labiles.

Le complexe est ensuite acheminé jusqu'au cœur et, de là, dans la circulation artérielle après passage pulmonaire.

L'élimination des produits se fait essentiellement par voie rénale. Mais cette voie n'est pas unique - WOLFROM et coll. (154), CHEYMOL et coll. (28), une petite quantité étant éliminée par voie biliaire. Le mécanisme de

	SELS	Nom de spécialité	Concentration en Pds / Vol	Viscosité à 37° en Cp	Viscosité à 21° en Cp	Iode mg/ml
ACETRIZOATE	MGL	Vasurix 38	75 %	6,8	-	380
	Na	Hypaque	50 %	2,34	5,2	300
DIATRIZOATE	Na + MGL	Hypaque M "	75 % 90 %	8,35 2,30	17,8 -	393 462
	MGL	Rénografin	76 %	9,10	18,2	370
METRIZOATE	Na	Isopaque	75 %	6,3	12,8	440
	Na+Ca+Mg + MGL	Isopaque 440		7,06	-	442
IOTALAMATE	Na	Angio Conray Angio Contrix48	80 %	8,5	23,2	480
	MGL	Conray Contrix	60 %	4,3	9,2	280

VISCOSITE EN CENTIPOISE ET CONTENU EN IODE DE QUELQUES SOLUTIONS COMMERCIALES

DE PRODUITS DE CONTRASTE

MGL = méthylglucamine

Na = sodium

l'élimination rénale des produits iodés a été étudiée par MAGNO (106), BERNARD et coll. (9).

La filtration glomérulaire des produits diiodés ou triiodés est proportionnelle à leurs concentrations plasmatiques (à l'exception de l'iodamide cf infra).

L'excrétion tubulaire maximum dépend du produit utilisé. La réalité de cette excrétion est attestée par le fait que son élimination entre en compétition avec celle de l'acide para amino hippurique. BISMUTH-CAHEN (15). Elle est relativement importante pour les diiodés. Par exemple pour la DIODONE, le taux maximum d'élimination tubulaire se situe entre 30 et 50 mg Iode/min. Par contre, elle est très faible, voire nulle, pour les triiodés. WOODRUFF (155).

L'iotalamate de MGL a, pour des concentrations plasmatiques élevées (supérieures à 100 mcg/ml), une clérance égale à celle du thiosulfate et de l'inuline et très voisine de celle des diatrizoates. (Fixation différente sur les protéines sanguines). Son élimination rénale a donc lieu par filtration glomérulaire.

Cette propriété est appliquée à la mesure de la clérance glomérulaire chez l'Homme. Des précautions techniques doivent toutefois être observées et en particulier un débit de perfusion important, de manière à atteindre les concentrations plasmatiques suffisantes. En effet, pour des concentrations inférieures à 100 mcg/ml; MAGNO a retrouvé une différence significative entre les clérances de l'iotalamate de MGL et de l'inuline, indiquant une excrétion tubulaire minime, mais faussant la mesure de clérance.

Il faut noter qu'un corps triiodé, l'iodamide, a une élimination rénale particulière. Pour des concentrations plasmatiques inférieures à 200 mcg/ml, les valeurs de sa clérance rénale sont inférieures à celle de l'ultra-filtrat glomérulaire. Au contraire, pour des concentrations élevées (jusqu'à 400 mcg/ml), sa clérance est supérieure à celle de l'ultra-filtration.

MAGNO explique cette particularité par une forte liaison aux protéines qui diminue la clérance pour faibles concentrations et par une excrétion tubulaire pour les fortes concentrations.

La concentration des produits de contraste dans l'urine est cependant limitée par phénomène osmotique, BISMUTH-CAHEN (15); en raison de leur

hypertonie qui provoque un appel d'eau dans les tubules.

B) Pour la voie intra-artérielle

Lors d'une artériographie sélective, le produit injecté subit un premier passage tissulaire à forte concentration. La masse sanguine est alors partiellement remplacée par l'embol opaque qui détermine ainsi une anoxie. Dans certains organes particulièrement sensibles, comme moelle, cerveau, reins et coeur, cette anoxie peut expliquer partiellement la genèse des accidents. Le produit est ensuite dilué lors du temps veineux et son élimination par voie rénale est identique au cas précédent.

III - TOXICITES

A) Toxicité générale

La toxicité aiguë, exprimée par la DL_{50} IV (*), des différents produits de contraste a été rassemblée dans le tableau 3.

* DL_{50} = dose létale 50 : c'est la quantité de produit qui, injectée, provoque la mort de la moitié des animaux en expérience.

Nous pouvons constater que la toxicité diminue progressivement avec les différents produits, l'iotalamate de Na étant environ quatre fois moins toxique que les iodopyracétates si la DL_{50} est exprimée en g d'Iode/kg.

Les résultats varient suivant les auteurs car ils sont fonction de la vitesse d'injection, surtout pour les moyens de contraste récents, comme l'ont prouvé BUSFIELD et coll. (27) et comme le montre le tableau 3.

On peut noter également que les sels de N méthyl-glucamine ont une toxicité aiguë, légèrement supérieure aux sels de sodium du même acide, alors qu'ils sont mieux tolérés localement. La viscosité des sels de méthyl-glucamine, plus élevée que celle des sels de sodium, joue peut-être un rôle dans la toxicité aiguë (BISMUTH-CAHEN) - (15).

Pour des chiffres élevés de la DL_{50} , la toxicité propre du produit étant minime, il est nécessaire d'injecter rapidement de grandes quantités de liquide, ce qui est déjà un facteur de mortalité. Il apparaît donc que la DL_{50} IV ne permet pas d'apprécier valablement la tolérance générale des produits de contraste : FISCHER (44).

	SPECIALITE ET CONCENTRATION (Pds/Vol)	VITESSE D'INJECTION			
		0,5 ml/m		2 ml/m	
		g.sel/kg	g.iode/kg	g.sel/kg	g.iode/kg
IODOPYRACETATE de diéthylamine et diéthanolamine	DIODONE 50 %	6,7	3,35	-	-
ACETRIZOATE de méthylglucamine	VASURIX 38	12,2	6,2	10,2	5,2
DIATRIZOATE de sodium et méthylglucamine	RADIOSELECTAN 76%	15	7,9	11,4	-
IOTALAMATE de méthylglucamine	CONTRIX 28	17,5	8,25	11,5	5,4
IOTALAMATE de sodium	MEDIO-CONTRIX 38	20	12	12,2	7,2

Tableau n° ③

DL₅₀ IV CHEZ LA SOURIS

(d'après BISMUTH, CAHEN et GUERBET, CHEYMOL et coll.)

GROUPES CHIMIQUES	SELS	DL ₅₀ IC souris		dose mg d'I/ml	lésions	DL ₅₀ intracisternale	
		g.sel / kg	g.iode/kg			souris sel mg/ kg	lapin sel mg/ kg
ACETRIZOATE	Na	-	-	200	o	-	7,9 ± 1,4
	Na+MGL	-	-	220	o	-	-
	MGL	0,10	0,05	190	+ -	-	-
DIATRIZOATE	Na	-	-	280	o	51	12
	Na+MGL	-	-	290	o	-	-
	MGL	0,085	0,04	-	-	-	20
METRIZOATE	Na	-	-	240	o	126	-
	Na+Ca+Mg	-	-	300	+ -	-	-
	MGL+Ca	-	-	280	o	-	-
	MGL	0,227	0,105	-	-	-	-
IOTALAMATE	Na	-	-	260	o	182	26
	Na+Ca	-	-	300	o	-	-
	MGL	0,320	0,145	280	o	-	78

Technique d'autoradiographie de GONSETTE

o = pas de lésion

+ = lésions légères non systématisées

MGL = méthylglucamine

TOXICITE CEREbraLE EXPRIMEE PAR DIVERSES METHODES

C'est pourquoi d'autres méthodes ont été mises au point pour apprécier la toxicité générale après injections dans certains territoires et, en particulier, dans le cerveau.

On détermine ainsi une DL_{50} après injection intra-cérébrale chez la Souris par la méthode de HALEY et coll. (64).

La toxicité générale peut aussi être déterminée en aval de la barrière hémato-encéphalique (BHE), c'est la DL_{50} intracisternale (voir tableau 4).

B) Toxicités locales

1 - Sur la barrière hémato-encéphalique

L'étude de la toxicité sur la BHE est importante. En effet, si un produit altère les parois vasculaires, il va ensuite diffuser dans les tissus nerveux et exercer ainsi une éventuelle action **irritative** ou toxique.

On peut étudier la toxicité locale :

- soit suivant la technique de BROMAN et OLSON (22) qui présente l'inconvénient d'injecter en même temps que le produit à étudier une grande quantité de solution colloïdale de colorant,

- soit suivant la méthode de GONSETTE et BALISAUX (54), par autoradiographies au phosphore 32 et l'étude en microscopie électronique. Ces auteurs ont ainsi déterminé la concentration maximale en Iode n'entraînant pas de lésion de la BHE. Quelques résultats ont été rassemblés dans le tableau 4.

2 - L'irritation locale

Elle peut aussi être appréciée par injection dans la veine de l'oreille de lapin : VAN de BERG (149).

3 - La toxicité rénale

Elle a été étudiée par différents auteurs qui examinent :

- soit l'urée sanguine après injection intra-aortique unique : HAYES et coll. (67).

- soit les variations radiologiques du volume rénal,

 - la pléthysmographie rénale

 - et les altérations histologiques après injection intra-aortique. THOMSON et coll. (145) - BARTLEY et coll. (6 - 7).

Aux doses usuelles, les produits de contraste modernes semblent n'exercer qu'une toxicité rénale faible.

4 - Toxicité sur la moelle épinière

BERNSTEIN et coll. (12), LANCE-KILLEN (86), TORNELL (147), MARGOLIS et coll. (110) ont montré qu'au cours d'aortographies expérimentales chez le Chien, il peut exister quelques manifestations cliniques d'intolérance médullaire. Principalement :

- extension des pattes postérieures
- convulsions
- parésies
- voire même paraplégies.

Ces manifestations peuvent être transitoires ou définitives et l'examen histologique permet alors de classer les différentes lésions observées.

Les lésions sont augmentées par les VC* et le décubitus dorsal et diminuées par les VD* et le décubitus latéral.

IV - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

A) Actions cardio-vasculaires et hémodynamiques

1 - Après injection intra-veineuse

FISCHER (42), VAN de BERG (149), ZSEBOK et coll. (157).

a - Action sur la pression artérielle

Pour des doses urographiques (1 ml/kg) on observe chez le Chien, avec les molécules plus anciennes (Iodopyracétate et acétrizoate) :

- une diminution de la PA systémique de 2 à 5 cm Hg durant 30 sec. environ, parfois précédée d'un pic tensionnel, la diminution de la pression diastolique étant supérieure à celle de la pression systolique.

* VC = vaso-constricteurs

* VD = vaso-dilatateurs

Les effets sont proportionnels à la vitesse d'injection et ne semblent pas dépendre de la nature du sel (l'acétrizoate de sodium ayant un effet identique à l'acétrizoate de méthyl-glucamine., (MGL).

Aux mêmes doses, les produits de contraste modernes (des diatrizoates aux iotalamates) donnent peu de modification de la pression artérielle.

Lorsqu'elle existe, la phase d'hypotension est parfois suivie d'une phase hypertensive plus durable de 2 à 3 cm Hg en moyenne. Les sels de sodium ont dans ce cas des effets supérieurs à ceux des sels de MGL.

b - Action cardiaque

Outre une tachycardie compensatrice secondaire à l'hypotension, on constate sur l'ECG des anomalies portant surtout sur l'onde T :

- aplatissement de T,
- sous-dénivellation de ST
- et plus rarement des troubles de conduction auriculo-ventriculaire, parfois même de fibrillation ventriculaire (avec l'acétrizoate de sodium).

Toutes ces modifications cardiaques dépendent du produit utilisé, les réactions étant moins importantes, voire nulles, avec les dérivés modernes, mais aussi du sel choisi, les sels de MGL exerçant peu d'effets.

c - Une augmentation modérée de la pression veineuse

d - L'administration intra-veineuse chez le Chien de fortes doses (5 ml./kg) de diatrizoate de sodium à 90 p. 100 entraîne l'apparition d'une apnée précédée d'une phase de tachypnée avec, lors de l'examen anatomo-pathologique, oedème et hémorragie pulmonaire. BERNSTEIN. (10).

2 - Après angiocardiographie sélective

a - injection intra-carotidienne (artériographie carotidienne).

FISCHER (42) - FISCHER-ECKSTEIN (45) - FISCHER - ECKSTEIN - PERRET (47) - CHEYMOL et coll. (29) - KAGSTROM et coll. (77) - (78) - LINDGREN (95) - LINDGREN - TORNELL (98) SEBOK et coll. (157) - HILALL (68) chez différentes espèces (chiens, chats) et GREITZ et coll. (60) - LUNDERVOLD-ENGENEST chez l'homme (101) - (103) ont étudié les effets de l'injection intra-carotidienne de produits de contraste.

Aux doses de 0,2 et 0,4 ml/kg pour les sels de sodium et de 0,5 et 1 ml/kg pour les sels de MGL des différents produits de contraste. (des diatrizoates aux iotalamates) on trouve comme résultats les plus importants chez le Chien :

- sur la pression artérielle :

- une diminution de la pression artérielle diastolique de 110 mn Hg,
- une diminution de la pression artérielle moyenne de 76 mn Hg pendant 12 sec. environ.

- sur le rythme cardiaque : surveillé à l'aide de l'ECG :

- un ralentissement de 60 à 70 p. 100
- ou une asystole de 3 à 4 sec., qui entraînent une diminution du travail cardiaque.

Les résultats sont obtenus pour les doses les plus élevées des sels de sodium. Le sel de sodium de l'acide diatrizoïque ayant des effets moins intenses que les autres.

Les sels de MGL, bien qu'injectés à doses plus importantes, donnent des résultats moins marqués. Leurs effets ne sont pas constants.

Chez l'Homme, après prémédication atropinique, 8 à 10 ml d'iotalamate de sodium donnent des effets ECG (bradycardie) dans 50 p.100 des cas, les mêmes doses de diatrizoate de MGL dans 4 p. 100, l'iotalamate de MGL dans 3 p. 100 et le métrizote de MGL contenant une petite proportion de calcium (isopaque cérébral) dans 2 p. 100.

La pression artérielle systolique subit généralement une hausse à la fin de la période d'asystole. La chute de pression est parfois précédée d'un pic tensionnel (qui peut exister seul chez le Chat).

A des doses voisines (0,15 - 0,30 ml/kg chez le Chien) on observe également :

- une augmentation de la pression veineuse qui peut atteindre 6 mn-Hg pour l'acétrizoate de sodium, 50 p. 100 à la dose la plus forte. Le même corps à 0,2 ml/kg provoque :

- une augmentation du flux sanguin dans la carotide interne, de 200 à 400 p. 100 pendant 12 min.

Il provoque également une augmentation du flux dans le sinus longitudinal inférieur qui est toujours moindre que celle retrouvée dans la carotide interne.

Les autres corps aux mêmes doses donnent aussi une augmentation du flux carotidien, mais d'une manière beaucoup moins prononcée (200 p. 100) et moins prolongée.

b - injection dans le coeur droit et dans l'artère pulmonaire
FISCHER (42) AUSTEN et coll. (5).

On retrouve chez le Chien :

- hypertension artérielle pulmonaire transitoire,
- diminution du rythme cardiaque
- diminution de la force de contraction
- diminution du volume éjecté.

Une diminution de la pression artérielle périphérique survient ensuite.

Ces effets sont en rapport avec la concentration des produits.

Lors de l'injection dans la veine cave de très fortes doses (7 ml/kg), on retrouve ensuite chez les animaux morts en expérience un oedème pulmonaire sévère, avec parfois une hémorragie interstitielle.

Dans les deux cas, c'est le sel de sodium de l'acide acétrizoïque qui est le plus toxique.

c - Injection dans le coeur gauche et dans l'aorte

Les effets sont alors très importants, quel que soit le produit ou le sel injecté; 20 fois supérieurs aux injections dans le coeur droit - selon KROVEITZ et coll. (84).

On observe alors - BROWN (26), FISCHER (42), GOOTMAN et coll. (58), FRIESINGER et coll. (50), lors de l'injection rapide de 2 ml/kg d'iotalamate de sodium, chez le Chien : (résultats moyens) :

- une diminution de la pression artérielle de 25 p.100 par rapport au niveau initial (soit 20 à 45 mm Hg). Cette diminution débute en 18 sec. et se termine en 2 min. environ. Elle est parfois précédée d'une phase hypertensive initiale.

- une diminution du rythme de 30 à 40 p. 100 (20 à 40 battements/min) débutant en 8 sec. et se terminant au début de la phase d'hypotension à laquelle correspond généralement une tachycardie compensatrice.

- une diminution du volume éjecté de 48 p. 100, pendant les 5 sec. qui suivent l'injection, suivie d'une augmentation modérée (max. 12,5 p.100) pendant 8 mn.

- la pression ventriculaire gauche (PVG) en fin de diastole augmente rapidement (jusqu'à 130 p. 100 en 16 sec.) puis diminue progressivement pour retourner au niveau antérieur à la 15ème minute.

- on constate également une augmentation des pressions auriculaires droite et gauche (+ 20 mm Hg).

- la pression veineuse augmente progressivement

- la force de contraction myocardique (FCM) diminue de 43 p. 100.

- des troubles ECG peuvent survenir principalement à type d'arythmies (troubles de conduction, extra-systoles, fibrillation). Un index de toxicité cardiaque basé sur ces différentes classes d'arythmie a d'ailleurs été proposé par BROWN.

Ces modifications ont été retrouvées avec d'autres molécules sous forme de sel de sodium. Les sels de MGL par contre ont des actions moins importantes. L'otalamate de MGL, injecté aux mêmes doses, ne donne comme modification notable qu'une baisse de la pression artérielle de 10 p. 100 pour la systolique et de 25 p. 100 pour la diastolique.

d - injection dans une artère coronaire

GENSINI et coll. (51 - 52), FISCHER (42), JOHANSSON et coll. (76), MAYTIN (113), FERNANDEZ et coll. (40), MOE et coll. (117).

Avec les sels de MGL des acides iotalamiques ou diatrizoïques pour des doses inférieures à 0,25 ml/kg, on observe :

- une diminution de la pression artérielle de 10 à 80 mm Hg, qui survient en 5 sec. et dure environ 30 min, parallèlement à des :

- modifications ECG, portant surtout sur l'onde T, aplatissement de T avec parfois sous-dénivellation de ST.

Avec l'acétrizoate de MGL, on observe en plus une bradycardie très importante.

La diminution de la force de contraction myocardique est beaucoup moins marquée pour ces produits que pour les sels de sodium des mêmes acides. Injectés aux mêmes doses, ceux-ci donnent alors :

- outre les modifications de l'onde T qui sont plus importantes (l'onde T négative pouvant être plus grande que R), et plus précises, survenant juste à la fin de l'injection.
- des sous-déviations marquées de ST débutant 3 à 5 sec. plus tard et durant plusieurs min.
- une diminution maximum de la pression artérielle de 80 mm Hg.
- une diminution de la force de contraction cardiaque pouvant atteindre 70 p. 100 pour l'acétrizoate de sodium.
- une augmentation du flux coronaire de 60 à 75 p. 100 pour le même produit.

Pour les doses les plus fortes (3 ml) des produits de concentration moyenne (50 p. 100), on observe parfois de la fibrillation ventriculaire (FV). Si la concentration des produits augmente, le pourcentage d'apparition de la fibrillation ventriculaire croît, pouvant atteindre 95 p. 100.

Ces effets dépendraient de la structure de la molécule iodée, l'acétrizoate de sodium exerçant même aux concentrations les plus basses (50 p. 100) les effets de l'iotalamate de sodium à 80 p. 100.

e - Injection dans une artère périphérique

FISCHER (42), LINDGREN-TORNELL (97) - VAN de BERG (150) - SAKO

Tous les produits de contraste actuellement utilisés sont des vasodilatateurs périphériques. Lors de leur utilisation dans une artère périphérique, on observe :

- une augmentation du flux dans le membre, pouvant atteindre 100 p. 100 pendant 30 min, pour l'acétrizoate de sodium.

- une vaso-dilatation des vaisseaux des muscles et de la peau.

Cette vaso-dilatation résiste à de fortes doses d'adrénaline (10 fois supérieures à celles provoquant une vaso-constriction avant l'injection du produit - LINDGREN (97)).

B) Actions sur le système nerveux central (SNC)

C'est lors des artériographies cérébrales que sont observés la plupart des effets secondaires mettant en jeu le SNC, à savoir : syncopes, céphalées, parésie, aphasie, hémiplégie et convulsions. PASSERINI et coll.(121).

a - l'activité électrique corticale a été étudiée chez l'Homme au cours des artériographies carotidiennes par LUNDERVOLD - ENGENEST (102 - 104).

On enregistre dans un tiers des cas des ondes lentes focales. Toutefois, il faut noter que chez les sujets possédant des anomalies vasculaires, l'obstruction partielle de la carotide par le catheter provoque l'apparition d'ondes similaires.

b - BUSFIELD et coll. (27) - KODAMA (82) - ZSEBOK (157) attribuent à une action sur le centre respiratoire, différents effets observés après injection intra-carotidienne :

- apnée de 10 à 20 sec.

- suivie d'une phase d'hyperpnée de durée variable, ou bien augmentation transitoire de la fréquence respiratoire.

c - la moelle peut être atteinte lors d'aortographies abdominales. (cf. chapitre toxicités locales).

C) Actions sur la fibre bronchique

Elles ont été étudiées par BUSFIELD et coll. (27) - CHEYMOL et coll. (29) selon la technique de KONZETT et ROSSLER, chez le Cobaye, à la dose de 1,5 ml/kg en injection intra-veineuse des différents produits à leurs concentrations commerciales. On n'observe pas d'effets propres des produits, mais une augmentation de la sensibilité à l'histamine et à l'acétylcholine, et ce, pendant un temps assez long (30 min).

D) Action sur le sang

a - Outre le phénomène de fibrinolyse rappelé plus haut, les produits de contraste peuvent provoquer l'apparition d'un phénomène dit de "Sludge", c'est-à-dire d'agrégation des éléments figurés, globules et plaquettes sanguines LARCAN-STOLTZ (90).

A la dose de 0,5 ml/100 g :

- avec le mélange de diatrizoate de sodium et de méthyl-glucamine (1/6), commercialisé sous le nom de Radioselectan 60 et 75 p. 100 (0,145 et 0,185 g d'I/100 g), on obtient une agrégation passagère.

- avec les dérivés de l'acide iotalamique, les résultats sont plus intenses :

* l'iotalamate de méthyl-glucamine (contrix 28 = 0,14 g 1/100 g) ne donne qu'un phénomène passager.

* l'iotalamate de sodium (Médio-Contrix 38 = 0,19 g 1/100 g) donne une agrégation nette sans blocage de la micro-circulation.

* l'iotalamate de sodium (Angio-Contrix 48 = 0,24 g 1/100 g) donne une agrégation passagère avec blocage de la micro-circulation.

- les sels d'acétrizoate donnent une agrégation nette mais réversible, sans corrélation avec la teneur en iode.

b - sur la coagulation, OHLER (119) a trouvé in vitro une inhibition de la coagulation avec l'iotalamate de sodium et méthyl-glucamine (Conray 70) et le diatrizoate de méthyl-glucamine (Urografin).

VEREBELY et coll. (152) ont étudié l'action de différents produits de contraste sur le clou de fibrine (diatrizoate de sodium - Iotalamate de MGL - Acétrizoate de sodium - Iodopyrocétates). A des concentrations inférieures à celles trouvées chez le malade lors d'artériographies (65 p. 100), ils ont découvert une interférence avec le processus normal de formation des caillots plasmatiques et fibrillaires. Ces propriétés étant en relation linéaire avec la concentration, au-dessus d'une concentration-seuil, il n'y a plus de formation de caillot.

L'étude en microscopie électronique a montré un trouble de l'agencement spatial des monomères de fibrine qui continuent cependant à être incorporés dans le caillot.

c - sur la sédimentation globulaire, SOLOVJEV et coll. (140) ont comparé l'action du diatrizoate de MGL et d'un produit iodé pour biligraphie intra-veineuse : la Biligrafin. Ils ont trouvé un effet inhibiteur sur la sédimentation, parallèle à la toxicité générale et à la liaison aux protéines sanguines.

V - MECANISMES D'ACTION

A) Mécanismes

Différents mécanismes sont envisagés pour expliquer les actions pharmacodynamiques des produits de contraste. Aucun ne le permet complètement et il est vraisemblable que selon les modalités techniques des injections, ils interviennent en plus ou moins grand nombre.

Parmi les mécanismes les plus souvent invoqués, un réflexe vagal permet d'expliquer la corrélation entre l'importance de la bradycardie et l'hypotension obtenue lors d'injections intra-carotidiennes. LINDGREN (95) - FISCHER (42) - HILAL (68). Le centre impliqué dans ce réflexe serait mésencéphalique ou tronculaire étant donné la plus grande intensité des réactions lorsque les vaisseaux irriguant ces structures se trouvent opacifiés, ou lorsque, par ligature de la carotide externe, on augmente la quantité de produit perfusant le cerveau.

Un point de départ au niveau du sinus carotidien a pu être éliminé en raison de la persistance des effets après anesthésie ou injection en aval du sinus.

Toutefois, l'existence de réponses hypotensives biphasiques a permis à HILAL de distinguer deux phases. La première correspond au réflexe vagal dont le point de départ serait situé dans la carotide externe. La deuxième non influencée par l'atropine serait due à une action directe sur les centres vaso-moteurs.

L'existence de ce mécanisme est confirmée chez l'Homme en raison de la diminution des réactions cardio-vasculaires après prémédication par l'atropine (LUNDERVOLD et coll. (102)- (103).

Un réflexe de Bezold-Jarish a été proposé par ZSEBOK et coll. (157) pour expliquer les réponses à l'injection intra-veineuse qui ne sont pas influencées par l'atropine.

La stimulation des centres cardio-respiratoires se ferait par l'intermédiaire des récepteurs périphériques. Le fait que ceux-ci soient inégalement répartis dans les différents territoires vasculaires expliquerait la variation des effets suivant le lieu d'injection.

Un effet vaso-dilatateur périphérique peut permettre d'expliquer les effets hypotenseurs observés après injection intra-veineuse.

L'anoxie due au remplacement du sang oxygéné par l'embol opaque peut être évoquée surtout lors de l'opacification artérielle d'un organe à vascularisation terminale (MARGOLIS) - (110).

B) Facteurs intervenant dans le déterminisme des effets pharmacodynamiques.

1 - La tonicité de la solution est fréquemment invoquée en raison de la reproduction des effets des produits de contraste par des solutions non iodées de natures variées mais de même tonicité que les produits radio-opaques (BUSFIELD et coll. (27) - HILAL (68) - LINDGREN (100) - BROWN (24) FRIESINGER et coll. (50) - KLOSTER et coll. (81).

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont étudié sur différentes espèces et selon différentes techniques dont certaines reproduisent les conditions d'injection des produits de contraste, l'action des solutions hypertoniques (CONSTANTIN et coll. (33) - READ et coll. (127) JOHANSSON et coll. (76) - ARVILL et coll. (3) - BAISET-COTONAT (35).

Les résultats reproduisent assez fidèlement ceux observés après injection de produit de contraste. Les différents auteurs ont prouvé une action directe de l'hypertonie des solutions sur le tonus des fibres lisses vasculaires.

2 - La viscosité de la solution a été évoquée par plusieurs auteurs (FISCHER (42), RAND et coll. (125).

Outre la limitation technique qu'elle provoque (limitation des vitesses d'injection), la viscosité semble jouer un rôle dans les réactions pharmacodynamiques. En effet, d'une part les solutions hypertoniques de haute viscosité ont des effets supérieurs aux solutions de tonicité identique mais non visqueuses, et d'autre part, certains effets des produits de contraste (hypertension artérielle pulmonaire, hypotension artérielle systémique) peuvent être reproduits par une solution Dextran + Manitol de même viscosité et tonicité.

3 - La concentration des solutions semble jouer un rôle important.

Les solutions les plus concentrées donnent les réactions les plus fortes, même si la quantité d'iode est identique (LINDGREN et coll. (100) - MARGOLIS et coll. (110) - (111). Ce fait a été retrouvé par VEREBELY et coll. (152) à propos de l'action sur le caillot de fibrine.

4 - Composition ionique de la solution

La présence de sel de sodium joue certainement un rôle très important en raison de la toxicité du sodium sur les cellules.

Des solutions hypertoniques de sodium ont des effets supérieurs aux solutions de Dextran de même tonicité.

L'amélioration de la tolérance de certains corps par adjonction de petites quantités de Calcium et de Magnésium à la solution de Sodium fait penser à un rôle possible du déséquilibre ionique créé par l'introduction de grosses quantités de sodium. FISCHER-ECKSTEIN (45) - HOPPE (71) - BROWN (24) - GOOTMAN et coll. (57).

Par ailleurs, les molécules de sodium sont de petite taille et après dissociation, elles ne protègent pas la paroi vasculaire contre un franchissement par les molécules iodées, contrairement aux molécules de méthyl-glucamine, GENSINI et coll. (52).

5 - L'action propre des produits sur différents tissus et en particulier l'encéphale est indiscutable. Elle s'exerce après franchissement de la barrière vasculaire et explique la plus grande toxicité locale de certaines molécules. (Cf. tableau IV DL₅₀ intra-cisternale et travaux de GONSETTE et BALISAUX (54).

6 - La vitesse d'injection doit également être invoquée, surtout pour les injections intra-veineuses, en raison des arguments cliniques (plus grande fréquence des réactions "allergiques" en cas d'injection rapide) et des résultats rapportés par FISCHER (42).

7 - Le volume de l'injection ne semble entrer en ligne de compte que lors de l'exploration d'organes à vascularisation terminale. L'anoxie est alors d'autant plus prolongée que le volume de l'injection est important (MARGOLIS - 110).

Lors des injections intra-veineuses, ou dans les gros troncs artériels de solutions salées isotoniques au plasma, de même volume que les injections de produits de contraste, on n'observe de réactions que si les injections sont rapides, et ce, pendant un temps très bref.

VI - PRESENTATION DES PRODUITS EXPERIMENTES

Les produits expérimentés dans cette étude sont des sels de l'acide ioxitalamique.

Cet acide est dérivé de l'acide iotalamique par adjonction sur une chaîne latérale d'une fonction alcool (voir fig. n°2) qui augmente la solubilité sans augmenter la viscosité. Il a fait l'objet d'une présentation à la Société Française de Radiologie . GUERBET et coll. (62).

Deux préparations ont été commercialisées. Il s'agit des AG. 58.95(1) (solution aqueuse du mélange dans le rapport 2/1 des sels de monoéthanolamine et de méthyl-glucamine) et AG. 58.107(2) - (solution aqueuse du mélange dans le rapport 2/1 des sels de méthyl-glucamine et de sodium).

Ces solutions dont les principales propriétés physico-chimiques et les toxicités sont rassemblées dans le tableau n° 5 ont fait l'objet d'une première étude pharmacologique - CHEYMOL-GUERBET-TILLY (28),(29).

Une troisième solution a été préparée ultérieurement : le AG. 58.425* (solution aqueuse du sel de méthyl-glucamine). Ses principales propriétés sont les suivantes :

- concentration en iode = 30 p. 100
- viscosité à 37° = 5,3 cP
- DL_{50} IV chez la Souris (2 ml/min) = 5,4 g d'Iode/kg
- DL_{50} Intra-cérébrale chez la Souris = 0,140 g d'Iode/kg
- concentrations maximales tolérées selon les techniques de Gonsette
 - = P_{32} = 380 mg Iode/ml
 - = ME = 360 mg Iode/ml

(1) Vasombrix 32 - Laboratoires A. GUERBET

(2) Telebrix 38 - " " "

* Laboratoires A. GUERBET

PRINCIPALES PROPRIETES DES SOLUTIONS DE L'ACIDE IOXITALAMIQUE

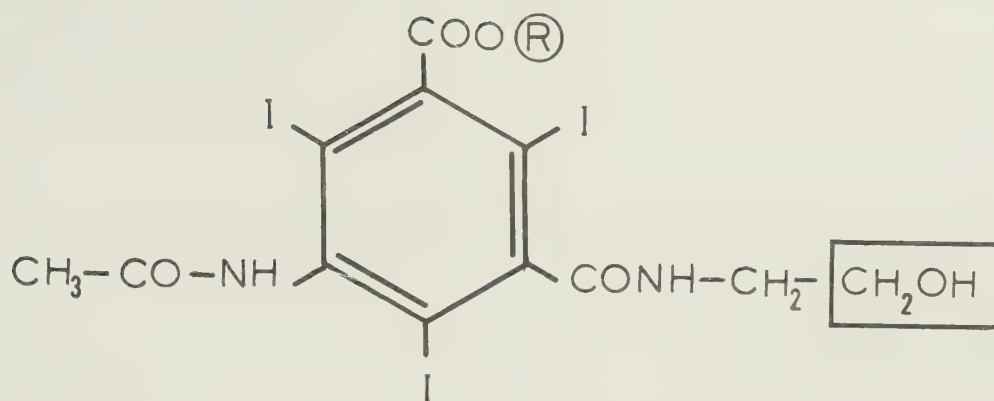
SELS		Monoéthanolamine + Méthylglucamine R= $\frac{2}{1}$	Méthylglucamine + Sodium R= $\frac{2}{1}$
Noms de SPECIALITES		5895 Vasombrix 32	58107 Télébrix 38
Poids moléculaires		749	781
%Iode produits secs		51 %	49 %
DL ₅₀ IV souris	0,5ml/mn g.sel /kg	19,5	23,2
	g.iode/kg	10	11,5
	2ml/mn g.sel /kg	15,1	13,7
	g.iode/kg	7,7	6,8
DL ₅₀ IC souris	g.sel /kg	0,16	0,20
	g.iode/kg	0,08	0,10
Viscosité 37°		3,8	8,5
Techniques	P. 32	380 mg iode/ml lésions 0	380 mg iode/ml lésions 0
de GONSETTE	M. élec.	380 mg iode/ml +	380 mg iode/ml +
Multiple solution isotonique		6,0	8,8

Concentrations maximum en iode des différents sels de l'acide ioxitalamique ne donnant pas de lésions en microscopie électronique dans la technique de GONSETTE.

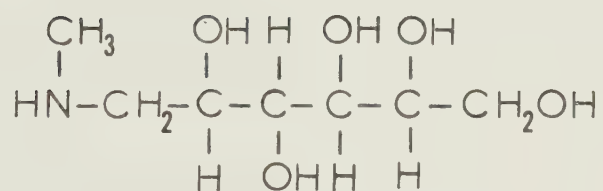
Na : 270 mg/ml

Monoethanolamine : 320 mg/ml

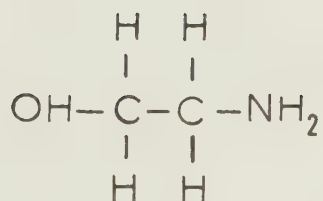
Méthylglucamine : 360 mg/ml



Ioxitalamate



N-Méthylglucamine



Mono éthanolamine

Figure n° 2

Le mode d'élimination des trois solutions d'ioxitalamates a été examiné chez l'animal (CHEYMOL et coll. (28) et résultats non publiés.....).

L'élimination biliaire, étudiée chez le Rat reste très faible; au bout de deux heures, elle est en moyenne de 2 à 4 p. 100 de la dose administrée.

Les produits s'éliminent essentiellement par voie rénale. On retrouve en trois heures dans les urines du Lapin, 60 à 80 p. 100 de la quantité d'iode injectée par voie intra-veineuse. Aux concentrations plasmatiques atteintes avec les doses radiologiques, le mécanisme d'élimination des sels de l'acide ioxitalamique paraît identique à celui des iotalamates.

VII - BUT DE L'ETUDE

Nous nous proposons de rechercher chez le Chien les modifications cardiaques, hémodynamiques et respiratoires à l'aide de techniques expérimentales reproduisant le plus fidèlement possible les conditions d'utilisation médicale des produits :

- injection intra-veineuse
- injection intra-carotidienne
- injection intra-aortique (à proximité de l'ostium des coronaires)
- injection intra-fémorale.

Nous détaillerons ensuite l'action des produits sur la fibre lisse bronchique après administration intra-veineuse chez le Cobaye en raison de l'existence de manifestations respiratoires, lors des intolérances aux produits de contraste.

Nous étudierons enfin l'action directe des produits sur les fibres myocardiques du cœur isolé de Lapin.

DESCRIPTIONS DES METHODES

EXPERIMENTALES

DESCRIPTIONS DES METHODES

EXPERIMENTALES

I - ETUDES DES PROPRIETES CARDIOVASCULAIRES ET RESPIRATOIRES CHEZ LE CHIEN

Nous utiliserons des chiens bâtards adultes, mâles ou femelles, pesant de 9 à 27 kg, anesthésiés au chloralose (125 mg/kg - IV). L'anesthésie est prolongée, si nécessaire, par des injections intra-veineuses de Mébubarbital sodique.

Les animaux sont ensuite intubés et la respiration est assistée, si besoin, par un appareil Bird Mark VII.

La dérivation D_2 ou D_3 de l'électro-cardiogramme (le plus souvent D_2) est suivie en permanence sur un oscilloscope Katji 310. Un électro-cardiogramme Mingograph permet l'enregistrement à la vitesse de 10 ou 25 mm/sec.

A) Administration par voie intra-veineuse

Nous plaçons un cathéter dans la veine saphène ou la veine fémorale. Les injections, d'un volume de 0,8 à 2 ml/kg sont poussées en 5 à 15 secondes.

Dans une première série d'expériences préliminaires, nous avons enregistré sur un cylindre noirci au noir de fumée les paramètres suivants :

- pression artérielle fémorale, par l'intermédiaire d'une canule reliée à un manomètre de Ludwig.

- fréquence respiratoire spontanée, à l'aide d'un tambour de Marey branché en dérivation sur la canule endotrachéale.

- ECG pendant l'injection, la minute suivante et éventuellement les 2ème et 3ème minutes.

Pour une deuxième série d'expériences, nous disposons d'un polygraphe Beckman (type R dynograph recorder). Nous avons surveillé les paramètres suivants :

- pression artérielle carotidienne ou fémorale, grâce à un catheter relié à un capteur de pression Statham P 23 Db.

- fréquence cardiaque, par un cardiotelemètre Beckman, à partir de la pression artérielle.

- pression ventriculaire gauche (LVP) à l'aide d'un catheter monté par voie fémorale et relié à un second capteur de pression Statham P 23 Db.

- la contractilité myocardique évaluée par la vitesse maximum de mise en tension isométrique ou $d LVP/dt$ (SIEGEL et SONNENBLICK 139). $d LVP/dt$ est obtenu par la différenciation de LVP à l'aide d'un circuit RC (résistance capacité).

- le débit sanguin de l'artère fémorale est mesuré à l'aide d'un rotamètre de Kramer.

- l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires spontanés sont captés grâce à une thermorésistance.

B) Administration par voie intra-carotidienne

Un catheter est placé à contre-courant dans l'artère thyroïdienne supérieure, afin de ne pas gêner le flux sanguin carotidien. On clampe la carotide externe et les artères occipitale, cervicales, pharyngée, laryngée, afin de permettre un passage plus électif du produit de contraste par la carotide interne. En effet, ce vaisseau est chez le Chien peu développé; le volume de la carotide externe, beaucoup plus important, se rapproche de celui du tronc carotidien.

Dans une série d'expériences préliminaires, les produits sont injectés sous un volume de 0,1 à 0,8 ml/kg en quelques secondes et nous enregistrons les paramètres suivants sur un cylindre recouvert d'un papier enduit

au noir de fumée :

- la pression artérielle fémorale, à l'aide d'un manomètre de Ludwig.
- la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires spontanés, avec une capsule de Marey.
- l'E.C.G. avant, pendant et après l'injection.

Pour une deuxième série d'expériences, les paramètres suivants ont été enregistrés sur un polygraph Beckman, type R :

- la fréquence cardiaque
- la pression artérielle carotidienne
- la pression ventriculaire gauche
- $d\text{ LVP}/dt$
- le débit sanguin fémoral

dans les mêmes conditions que pour l'administration intra-veineuse.

- la force de contraction myocardique, à l'aide d'une jauge de contrainte de Walton-Brodie suturée sur le ventricule gauche après thoracotomie au niveau du quatrième espace intercostal gauche.

Les injections sont faites sous un volume de 0,6 ml/kg poussé en cinq secondes.

C) Administration par voie intra-fémorale

Nous utiliserons une méthode inspirée de celle de HILAL (68).

En vue des administrations médicamenteuses, nous plaçons (si l'anatomie de l'animal le permet) un catheter dans une collatérale de l'artère fémorale, située en aval du rotamètre à la partie inférieure du triangle de Scarpa. L'extrémité de ce catheter affleure la lumière artérielle afin de ne pas gêner le flux sanguin.

S'il n'est pas possible de disséquer une collatérale, c'est dans la tubulure du retour du rotamètre que sont effectuées les injections.

Les paramètres suivants sont enregistrés sur le polygraph Beckman type R :

- débit sanguin fémoral à l'aide d'un rotamètre de Kramer, situé au niveau du triangle de Scarpa.
- pression artérielle carotidienne, afin de vérifier que l'action des produits n'est que locale.

Les injections ont été faites sous un volume de 0,1 ml/kg, poussé en 5 secondes. Dans une expérience, nous avons perfusé les 58.425, 5.895 et NaCl à 9 p. 1.000, pendant 5 minutes, à la dose de 2 ml/min, afin de vérifier les résultats obtenus par STAINSBY - BARCLAY (142) avec des solutions hypertoniques non iodées.

D - Administration par voie intra-aortique proximale

Nous introduisons, par voie carotidienne, un catheter, relié à un capteur de pression Statham P 23 Db, afin de vérifier l'introduction de ce catheter dans le ventricule gauche. Le catheter est ensuite retiré progressivement jusqu'à l'obtention d'une courbe de pression de type artériel. L'extrémité du catheter se situe alors dans la portion proximale de l'aorte ascendante, à 1 ou 2 centimètres en aval des valvules sigmoïdes. Le capteur est ensuite débranché, afin de permettre les administrations médicamenteuses, sous un volume de 2 ml/kg, poussé manuellement en 1 à 2 secondes.

Les paramètres suivants sont enregistrés sur le polygraph Beckman type R :

- pression artérielle fémorale
- fréquence cardiaque
- pression ventriculaire gauche à l'aide d'un second catheter monté par voie fémorale rétrograde,
- $d\text{LVP}/dt$
- force de contraction myocardique.

Afin de vérifier l'hypothèse de COEL et coll. (30) selon laquelle l'action vaso-dilatatrice des produits de contraste est due en partie à une inhibition des cholinestérases sanguines, nous avons effectué des prélèvements veineux (veine jugulaire) et artériels (artère thyroïdienne) avant l'injection des ioxitalamates, et 30 sec., 2 min 30 sec., 5 min., 10 min. après la fin de l'injection (voir chapitre V).

E - Solutions utilisées

	<u>Concentration</u> <u>en sels</u>
- Ioxitalamate de MEA et MGL - rapport 2/1 (AG. 5.895)	62,5 %
- Ioxitalamate de MGL et Na - rapport 2/1 (AG. 58.107)	76,8 %
- Ioxitalamate de MGL (AG. 58.425)	66,03 %
- Iotalamate de Na (Contrix 28*)	60 %
- Solution de Glucose, iso-osmotique au 58.107	33 %
- Solution de Glucose, iso-osmotique aux 5.895 & 58.425	25 %
- Solution de NaCl, iso-osmotique au 58.107	7,9 %
- Solution de NaCl, iso-osmotique au 5.895 & 58.425	5,8 %
- Solution de NaCl, de même teneur en sodium que 58.107	2,26%
- Solution de Chlorhydrate de MEA et MGL, iso-osmotique au 5.895	11,5 %
- Solution de Chlorhydrate de MGL, iso-osmotique au 58.425	24,6 %

F - Calculs statistiques

Nous avons utilisé pour nos calculs statistiques la méthode dite "de comparaison par paire" où chaque animal est son propre témoin.

II - ETUDE DES EFFETS SUR LES FIBRES LISSES BRONCHIQUES DE COBAYE

Nous utiliserons la méthode de KONZETT et ROSSLER (83), modifiée par HALPERN (65).

A) Méthode

On choisit des cobayes mâles ou femelles pesant de 400 à 450 g, qui sont anesthésiés par l'uréthane à la dose de 1 g/kg (voie intra-péritonéale) et mis sous respiration artificielle. On utilise une canule trachéale reliée à une pompe BRAUN type 1906, réglée à 35 cycles/min. et envoyant un volume d'air constant et supérieur à la capacité pulmonaire (15 à 20 ml).

On pratique ensuite une thoracotomie sus-diaphragmatique et on maintient cette ouverture béante afin d'empêcher toute respiration spontanée.

En dérivation sur la canule, on place un circuit comprenant un barboteur, un manomètre à mercure. Lors de l'inspiration, le mercure vient fermer le tube du manomètre (qui est placé à quelques millimètres au-dessus du niveau du mercure) et l'air en excès s'échappe alors vers un tambour de Marey relié à un stylet inscripteur. En cas de bronchoconstriction, le volume de l'air en excès augmente.

Un cylindre recouvert d'un papier enfumé et défilant à vitesse constante permet l'enregistrement des mouvements.

Les substances expérimentées sont injectées dans la veine jugulaire. La sensibilité de l'animal est vérifiée par des solutions : de chlorure acétylcholine (10 à 50 mcg/kg) et de chlorhydrate histamine (5 à 20 mcg/kg). Ces mêmes solutions seront injectées à nouveau après l'administration des produits de contraste.

III - ETUDES DES EFFETS SUR LE COEUR ISOLE ET PERFUSE DE LAPIN

On utilise la méthode de Langendorf (91), reprise par SALVESEN et coll. (135).

A) Matériel

- circuit permettant la perfusion sous une pression de 50 cm d'eau par du liquide de Ringer-Locke*.

* formule du liquide de Ringer-Locke : ClNa : 9 g - Clk : 0,42 g - CaCl_2 : 0,24 g - CO_3HNa : 0,5 g - Glucose : 2 g à Eau distillée q.s.p. : 1 l.

- appareil Thermomix réglé à 38°C.
- oxygénation continue du liquide de Ringer-Locke par le mélange $O_2 : 95 \% - CO_2 : 5 \%$.
- un levier isotonique permet l'enregistrement sur un cylindre recouvert de papier enfumé et défilant à vitesse constante.
- Lapins fauves de Bourgogne, mâles ou femelles, pesant de 2,5 à 3 kg.

B) Protocole

Le lapin est assommé par un coup sur la nuque. Son thorax est ouvert rapidement et l'on prélève le cœur en sectionnant les vaisseaux afférents et efférents. On conserve un fragment suffisamment long de l'aorte ascendante afin de perfuser le cœur par l'intermédiaire des artères coronaires.

Le cœur est ensuite lavé avec du liquide de Ringer-Locke à 37°C afin de le vider de son sang. La canule terminant le circuit de perfusion est introduite et fixée sur le fragment aortique.

La pointe du cœur est reliée au levier isotonique. On attend de 15 à 20 min. afin d'obtenir des battements cardiaques réguliers.

Les injections sont faites dans la canule, juste au-dessus du cœur, à travers un petit diaphragme de caoutchouc, sous un volume de 0,2 à 1,2 ml.

IV - ETUDE DES EFFETS SUR L'ILEON DE COBAYE

Nous utiliserons des Cobayes mâles pesant de 300 à 350 g. Ceux-ci sont tués par un coup sur la nuque.

Un fragment d'Illéon prélevé est placé dans une cuve à organe isolé, contenant 50 ml de liquide de Tyrode, aéré et maintenu à 37°.

L'inscription se fait par un levier isotonique sur un cylindre recouvert d'un papier enduit de noir de fumée et défilant à vitesse constante.

La sensibilité de la préparation vis-à-vis de l'Acétylcholine est appréciée.

Les produits sont ajoutés au bain, sous un volume de 0,5 ml et à concentration variable suivant la dose à utiliser.

V - L'ACTIVITE ANTICHOLINESTERASIQUE

Elle est mesurée par la méthode électrométrique de MICHEL (116). Nous mesurons in vivo l'inhibition des cholinestérases sériques et globulaires chez le Chien : les prélèvements de sang veineux ou artériel sont faits avant et après l'administration intra-aortique du produit de contraste.

Par centrifugation, on sépare le plasma et les globules rouges. Ces derniers seront lysés par la saponine afin de pouvoir apprécier l'activité de l'acétylcholinestérase.

Une dilution convenable de la source de cholinestérase est placée en contact avec le chlorure d'acétylcholine pendant 45 minutes. On apprécie la quantité d'acide acétique libérée, en raison de l'hydrolyse de l'acétylcholine, par la diminution du pH au sein du milieu de réaction.

La mesure est effectuée avec un pH mètre Radiometer/type PHM 22 r.

R E S U L T A T S

A - Administration par voie intra-veineuse (Fig. n° 3 - 4 - 5)

1) Résultats obtenus avec les produits de contraste (voir tableau n°6)

Aux doses les plus faibles (0,8 et 1 ml/kg), les effets sont inconstants et de faible importance.

A la dose de 2 ml/kg, on constate :

a) des effets tensionnels :

- un pic hypertensif immédiat de durée très brève, contemporain de l'injection,

- suivi par une hypotension portant plus sur la pression diastolique que sur la pression systolique et dont la valeur maximum s'observe en moyenne 45 sec. après l'injection. La durée de cette modification est de 1 min. environ.

- on peut relever par la suite une petite hypertension (1 cm Hg Maximum) portant essentiellement sur la pression systolique et qui cède en 4 min. tout au plus.

b) des effets cardiaques :

On retrouve, accompagnant les effets tensionnels, une diminution de la P.V.G. et de sa dérivée $dLVP/dt$. Ces changements cessent en même temps que l'hypotension.

Sur l'E.C.G. on note l'absence de troubles du rythme et de modification des segments PR et QT. Parfois, dans les secondes suivant l'injection, il existe une augmentation de l'amplitude des complexes QRS et T. Mais ceci se produit aussi avec du soluté de NaCl à 9 p. 1.000, injecté rapidement. Nous avons surtout relevé des variations de la fréquence cardiaque d'importance modérée et ne persistant pas plus d'une minute. Cette modification se produit aussi bien dans le sens d'une augmentation que dans celui d'une diminution. Les valeurs négatives ont été portées dans le Tableau n° 6. En cas d'accélération, l'augmentation est de l'ordre de 10 p. 100.

c) des modifications du débit fémoral :

qui sont inconstantes et qui suivent les modifications de la pression artérielle, ce débit diminue en même temps que la pression artérielle générale.

Produits	Nombre d'injec- tions	Pression artérielle en cm de Hg Diastolique/Systolique	Fréquence cardiaque %	P.V.G. cm de Hg	dLVP/dt %	Débit fémoral %
A.G. 58.95	7	-3,6 $\pm$ 0,35 ***	-14,8 $\pm$ 2,5 ***	-3,9 $\pm$ 0,71 ***	-26,4 $\pm$ 2,82 ***	-22,2 $\pm$ 3,7 **
A.G. 58.107	7	-3,5 $\pm$ 0,42 ***	-7,7 $\pm$ 2,3 ***	-3,7 $\pm$ 0,43 ***	-29 $\pm$ 5 **	-38 $\pm$ 7,5
A.G. 58.425	7	-4 $\pm$ 0,43 ***	-5,07 $\pm$ 1,8 *	-5,4 $\pm$ 0,25 ***	-29,3 $\pm$ 4,3 ***	-17 $\pm$ 4

TABLEAU N° 6

Résultats cardiovasculaires obtenus après administration intraveineuse de 2 ml/kg.

Signification : * p < 0,05
 ** p < 0,01
 *** p < 0,001

<u>Produits</u>	<u>Nombre d'injections</u>	<u>Pression artérielle en cm de Hg</u>		<u>Fréquence cardiaque</u>	<u>P.V.G. en cm de Hg</u>	<u>dLVP/dt %</u>
		<u>Diastolique</u>	<u>Systolique</u>			
Glucose 330 p. 1.000	4	-3,4 ± 0,23 ***	-1,4 ± 0,68	-5,1 ± 2,8	-4 ± 1	-27
NaCl 79 p. 1.000	3	-4,16 ± 0,83 *	-3 ± 1		-2,5 ± 0,5	-24,5 ± 13,4
Glucose 250 p. 1.000	3	-1,33 ± 0,17	-0,66 ± 0,17	-2,6	-1,75 ± 0,75	-8 ± 8
ClNa 58 p. 1.000	4	-4,25 ± 0,59 **	-2,1 ± 0,37 **	-2,5 ± 2,4	-5,75 ± 1,5 *	-25 ± 2,4 **
Contrix 28	4	-2,37 ± 0,14 ***	-0,87 ± 0,42	-4,1 ± 2,9	-2,3 ± 1,44	-13 ± 6,5

TABLEAU N° 6 (bis)

Résultats cardiovasculaires obtenus après administration intraveineuse de 2 ml/kg.

Signification : * p < 0,05
 ** p < 0,01
 *** p < 0,001

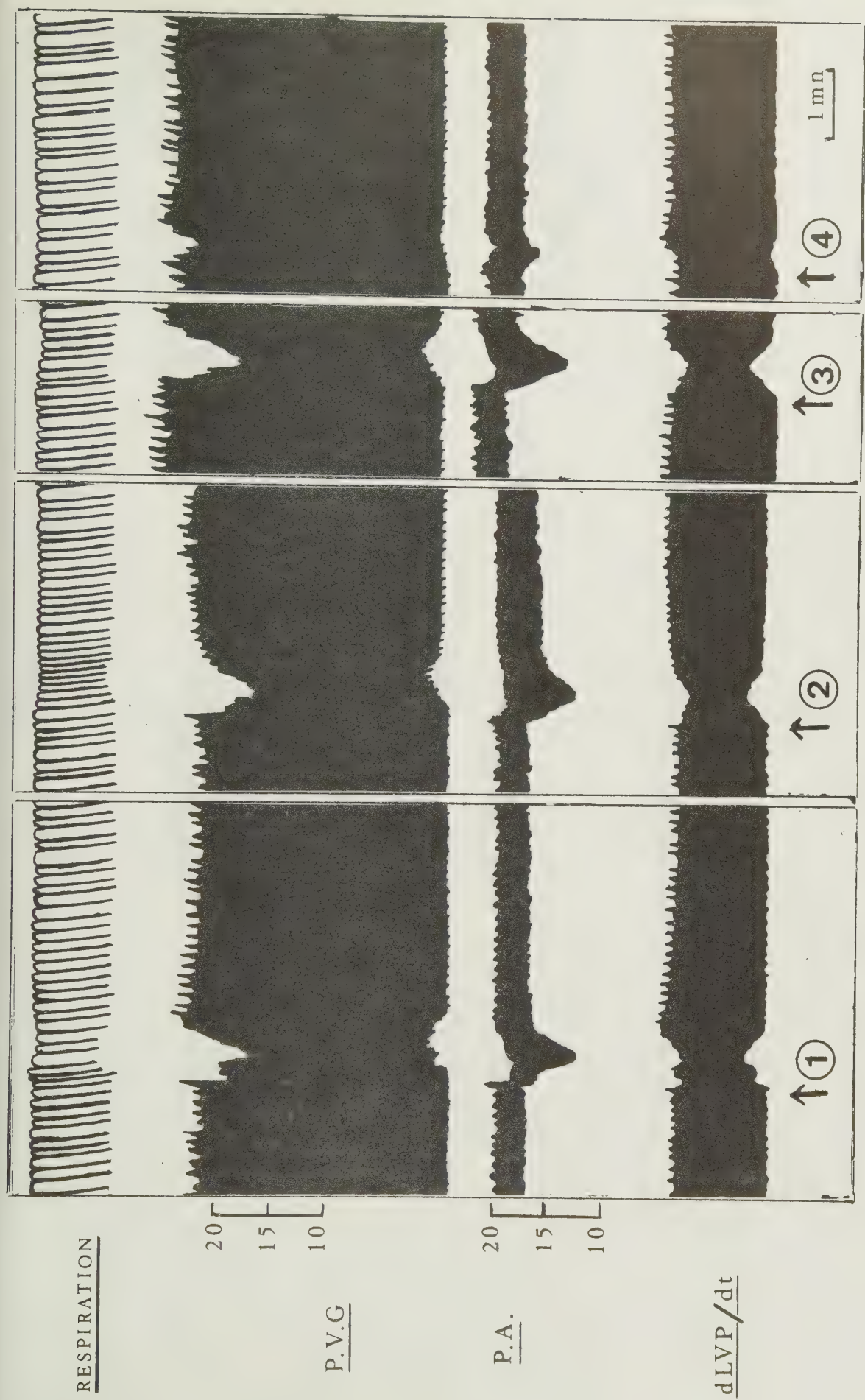


FIGURE N° 3

Injections intraveineuses (2 ml/kg)

en ① : NaCl à 58 ‰	en ③ : Ch ^{te} de MGL à 246 ‰
en ② : A.G. 58.425	en ④ : Glucose à 250 ‰

RESPIRATION

P.V.G.

P.A.

dLVP/dt

20
15
10

20
15

↑ ①

↑ ②

↑ ③

1mn

FIGURE N° 4

Chien ♀ 11 Kg

Administrations intraveineuses (2 ml/kg)

en ① Ch^{te} de MGL, Ch^{te} d'éthanolamine (solution isoosmotique avec le A.G.58.95
② A.G.58.95
③ Solution de NaCl à 58 p. 1.000

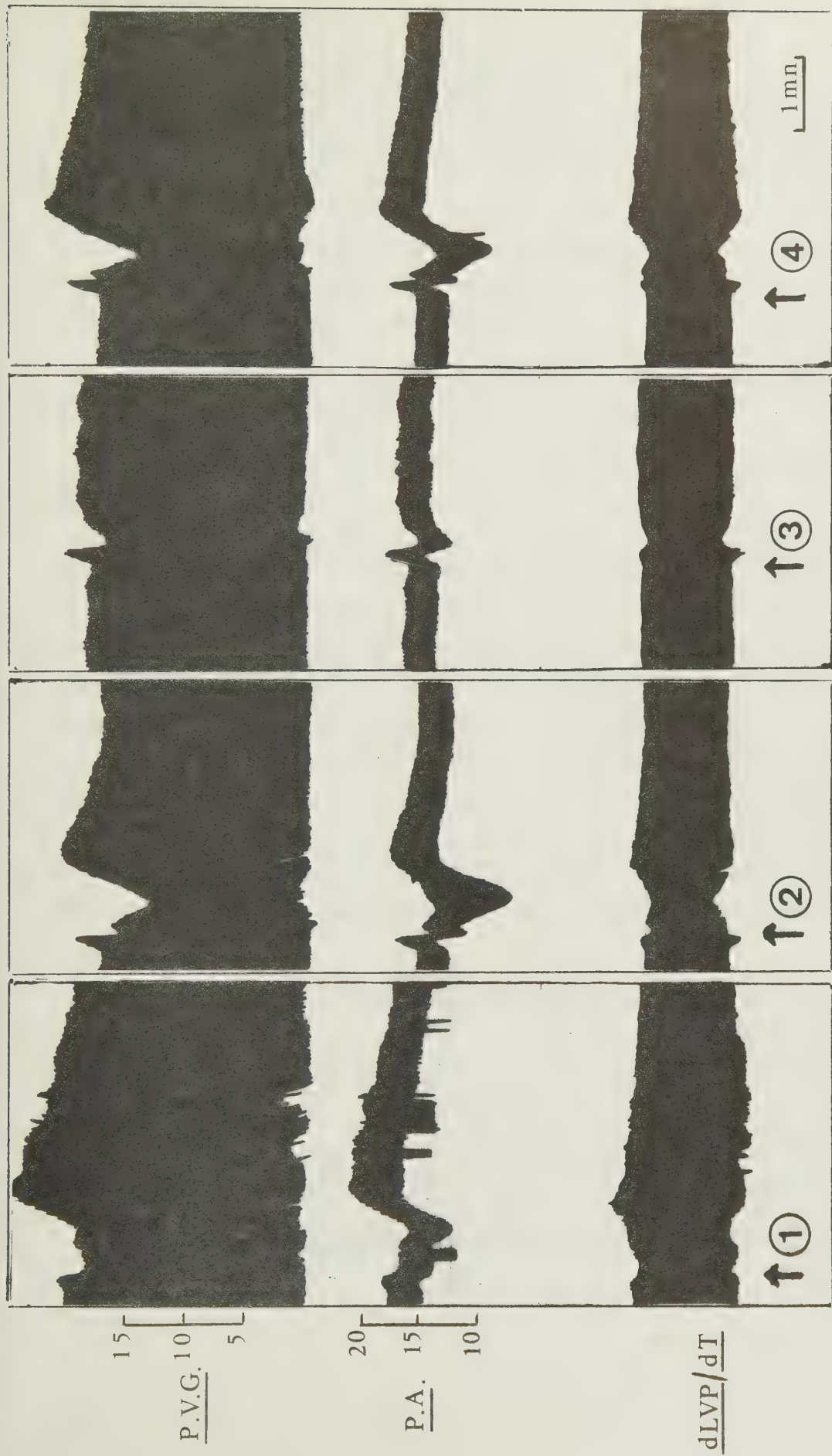


FIGURE N° 5

Chien ♀ 9 Kg

Injections intraveineuses (2 ml/kg)

en ① Solution de NaCl à 79 p. 1.000 en ③

② A.G. 58.107

solution de NaCl à 58 p. 1.000

solution de glucose à 333 p. 1.000

d) des modifications respiratoires :

Il s'agit d'une augmentation de la fréquence respiratoire de + 50 p. 100 en moyenne. Dans une expérience avec le 58.107, elle a atteint + 100 p. 100 .

La changement de fréquence s'accompagne d'une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires, limitée à 20 p. 100 en moyenne. Ces modifications suivent immédiatement l'injection et durent 1 min. environ.

2) Comparaison avec les solutions non iodées, iso-osmotiques avec les produits de contraste (voir tableau n° 6 bis) -

Injectées aux mêmes doses et à la même vitesse que les produits de contraste ces solutions donnent des résultats comparables.

Toutefois, il faut noter que la solution de glucose à 25 p. 100 (iso-osmotique aux 5.895 et 59.425) provoque des modifications qualitativement identiques, mais de moindre importance que les produits iodés, les chiffres n'étant pas statistiquement significatifs. Les deux solutions hypertoniques de NaCl (7,9 et 5,8 p. 100) sont mal tolérées par le myocarde et donnent fréquemment de nombreuses extrasystoles ventriculaires.

La solution de NaCl à 2,26 p. 100 (contenu en sodium identique au 58.107) injectée dans deux expériences produit des modifications tensionnelles et cardiaques moins importantes que le 58.107 (dans une expérience - 2 cmHg sur la pression diastolique). La durée de ces modifications étant généralement brève, le retour aux chiffres antérieurs s'effectue en 1 min. maximum.

Quelques essais effectués avec le chlorhydrate de MGL (en solution iso-osmotique avec le AG 58.425) et avec le chlorhydrate de MGL et MEA (iso-osmotique avec le AG 5.895) nous ont montré des effets cardio-vasculaires de même sens que ceux des produits iodés (fig. N° 3 et 4).

La solution aqueuse de NaCl à 9 p. 1.000 injectée dans les mêmes conditions n'entraîne aucun effet cardio-vasculaire et respiratoire notable.

L'injection préventive d'atropine ne modifie pas le sens des réactions.

B - Administration par voie intra-carotidienne (Fig. n° 6 et 7)

1) Résultats obtenus avec les produits de contraste (voir tableau n° 7)

A la dose de 0,6 ml/kg, nous observons des effets tensionnels, cardiaques et respiratoires.

a) Les effets tensionnels sont le plus souvent biphasiques :

- dès la fin de l'injection se produit une hypotension portant davantage sur la pression diastolique que sur la pression systolique. La valeur maxima de l'hypotension se situe entre 13 et 30 secondes après l'injection.

- suivie par une hypertension, plus marquée sur la pression systolique. Le maximum de cette phase se place entre 45 secondes et 1 minute après l'injection.

Le retour aux chiffres tensionnels antérieurs s'effectue habituellement 1 minute 30 secondes après le début d'injection, parfois plus (jusqu'à 4 min.).

Dans le cas du A.G. 58.95, seule l'élévation de la pression diastolique est significative.

Dans une première série d'expériences effectuées à thorax fermé, la pression artérielle reste généralement identique ou très proche du chiffre du début, malgré la répétition des injections de produit de contraste (six à dix par expérience). Par contre, lors des expériences menées sur des animaux à thorax ouvert, nous avons observé une diminution régulière de la pression artérielle, au fur et à mesure du déroulement de l'expérience.

b) Effets cardiaques :

Les paramètres exprimant la fonction ventriculaire et la contractilité myocardique (P.V.G., d LVP/dt, force de contraction isométrique), présentent des variations simultanées et parallèles à celles de la pression artérielle générale. Une légère augmentation suit une brève dépression initiale. Ces effets cessent en même temps que les variations tensionnelles.

Les résultats les plus significatifs concernent le A.G. 58.425 dans la phase de stimulation.

Produits	Nombre d'injections	Pression artérielle cm Hg		PVG cm Hg	dLVP/dt %	FCM %
A.G. 58 95	7	- 0,8 ± 0,38	- 0,8 ± 0,38	- 1,8 ± 0,78	- 9,2 ± 4,3	- 12,3 ± 4,2
		+ 1,6 ± 0,4	+ 2,4 ± 0,53	+ 2,9 ± 0,09	+ 17,6 ± 4,8	+ 16,7 ± 7,9
A.G. 58 425	7	- 2 ± 0,8	- 1,55 ± 0,55	- 1,8 ± 0,41	- 16,2 ± 6,6	- 21 ± 6,7
		+ 1,2 ± 0,14	+ 1,9 ± 0,36	+ 2,4 ± 0,43	+ 19,5 ± 1,8	+ 23,8 ± 5,6
Chlorhydrate de MEA et MGL iso-osmotique au 5895	5	- 1,2 ± 0,55	- 0,9 ± 0,4	- 1,9 ± 0,63	- 16,5 ± 0,94	- 9 ± 2,7
		+ 1,5 ± 0,27	+ 2,1 ± 0,53	+ 1,5 ± 0,63	+ 10 ± 5,8	+ 21,5 ± 6,5
Chlorhydrate de M.G.L. iso-osmotique au 58425	6	- 2,4 ± 0,88	- 1,75 ± 0,58	- 2,5 ± 1,29	- 16,8 ± 7,2	- 12,8 ± 5,4
		+ 0,9 ± 0,33	+ 1,4 ± 0,46	+ 1,5 ± 0,63	+ 9 ± 3,9	+ 15,1 ± 5,6
Glucose 25 %	5	- 1,3 ± 0,7	- 0,8 ± 0,42	- 1,2 ± 0,94	- 1,3 ± 5,7	- 5,2 ± 3,8
		+ 0,5 ± 0,22	+ 0,9 ± 0,28	+ 0,9 ± 0,37	+ 6,2 ± 3,6	+ 9,4 ± 2,6

Tableau n° 7 - Résultats moyens obtenus après administration intra carotidienne
Signification : $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$

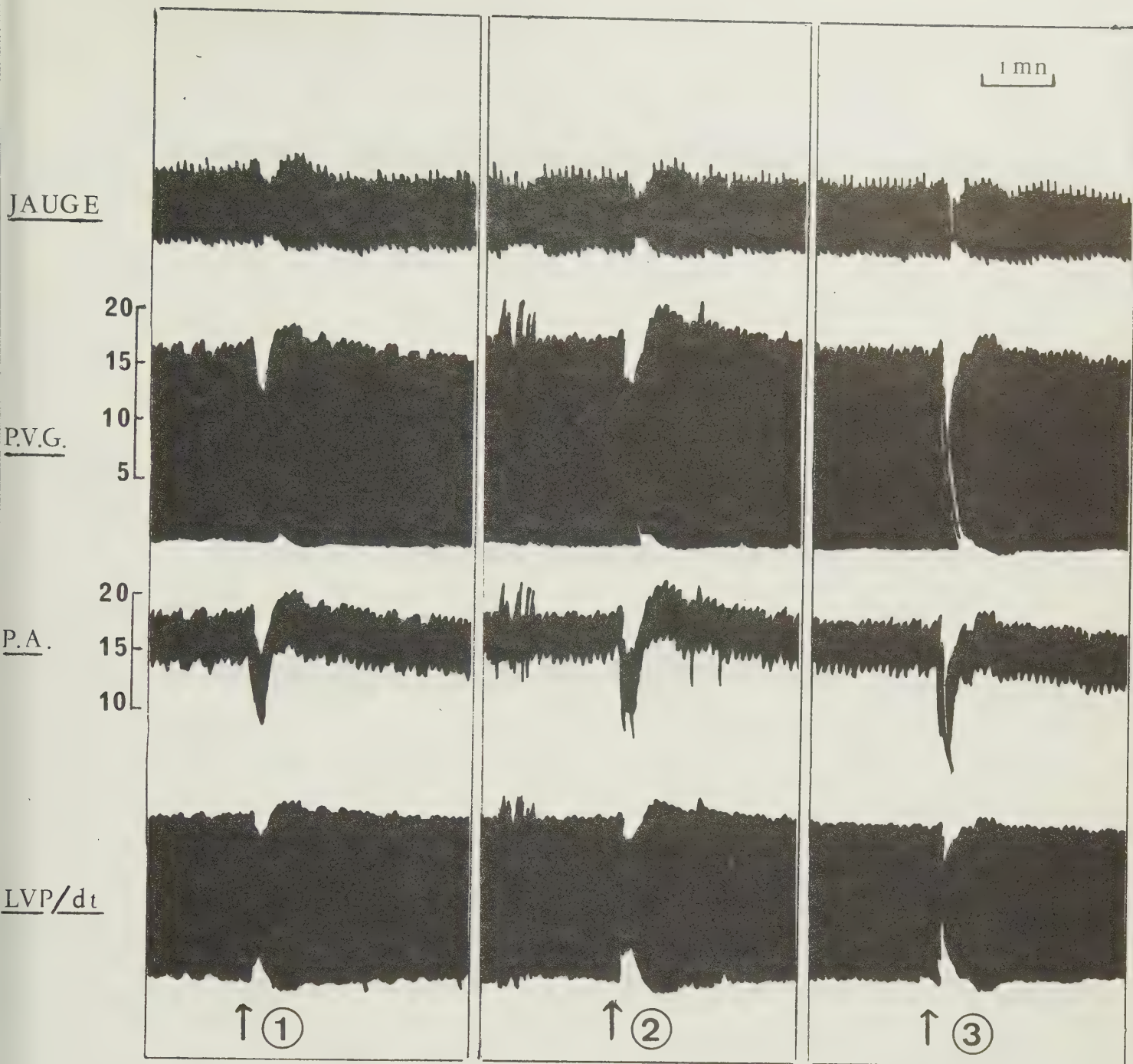


FIGURE N° 6

Chien ♂ 18 Kg

Injections intracarotidiennes (0,6 ml/kg)

- ① Ch^{te} de MGL (solution isoosmotique avec
A.G. 58.425)
- ② A.G. 58.425
- ③ solution de glucose à 250 p. 1.000

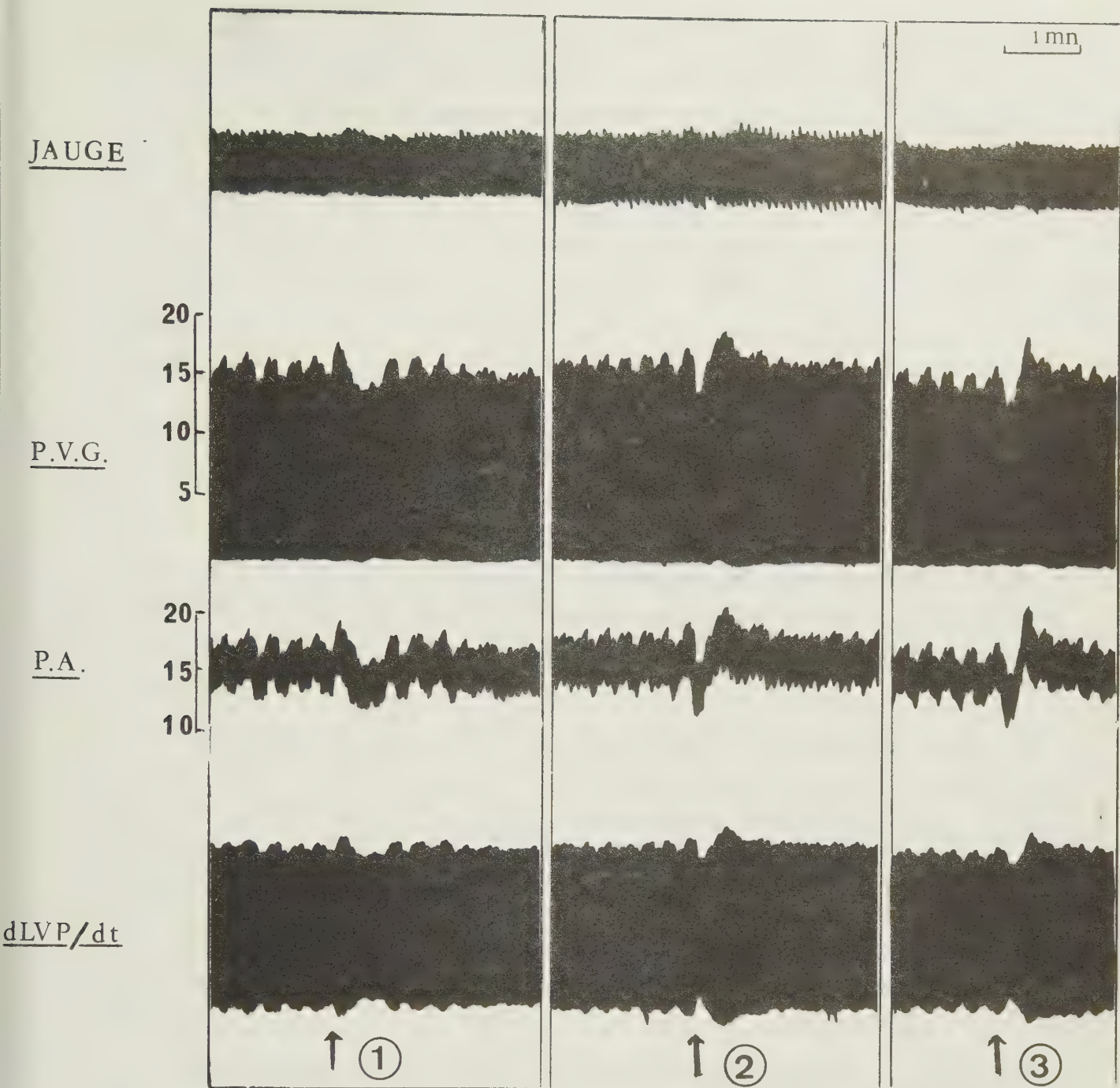


FIGURE N°7

Chien ♂ 18 Kg

Injections intracarotidiennes (0,6 ml/kg)

en ① Solution de NaCl à 58 p. 1.000

② Ch^{te} de MGL, Ch^{te} d'éthanolamine (solution isoosmotique avec A.G. 58.95)

③ A.G. 58.95

L'observation de l'E.C.G. nous a permis d'observer une bradycardie débutant pendant l'injection et cessant habituellement dans la minute suivant la fin de l'injection. Le tableau ci-dessous indique le pourcentage maximum de diminution de la fréquence cardiaque en fin d'injection et 5, 10 et 20 sec. après celle-ci.

Temps produit	fin d'injection	+ 5 sec.	+ 10 sec.	+ 20 sec.
A.G. 58.95	- 27	- 23	- 23	- 15
A.G. 58.425	- 27	- 23	- 14	- 9

Chez un animal, nous avons obtenu une réponse tachycardique modérée (+ 6 p. 100 pour le A.G. 58.425 + 9 p. 100 pour le A.G. 58.95). Cette modification reste dans la limite des variations spontanées de fréquence (voir fig. n° 8 et 9).

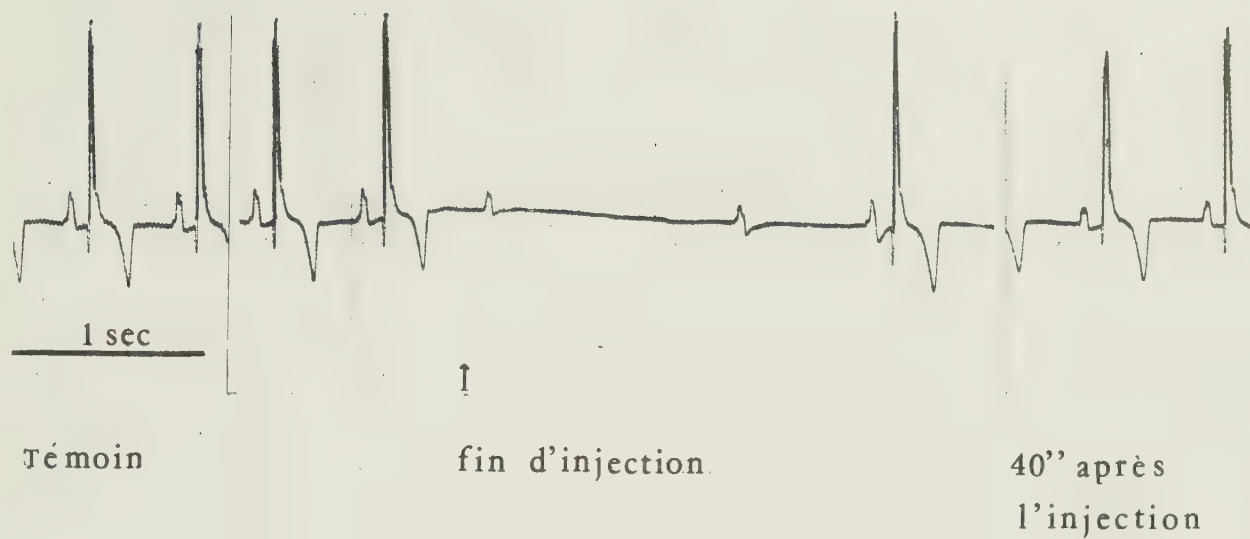
Dans quelques cas, existe un bloc auriculo-ventriculaire ou même une phase d'asystole complète suivie d'une extrasystole d'échappement puis d'un retour en rythme sinusal. Ces anomalies électro-cardiographiques ne sont pas constantes et chez un même animal une seconde injection du même produit peut ne pas reproduire les mêmes effets.

c) Des effets respiratoires modérés et de durée très brève (diminution de l'amplitude de 10 p. 100, parfois de la fréquence pendant 15 sec. en moyenne).

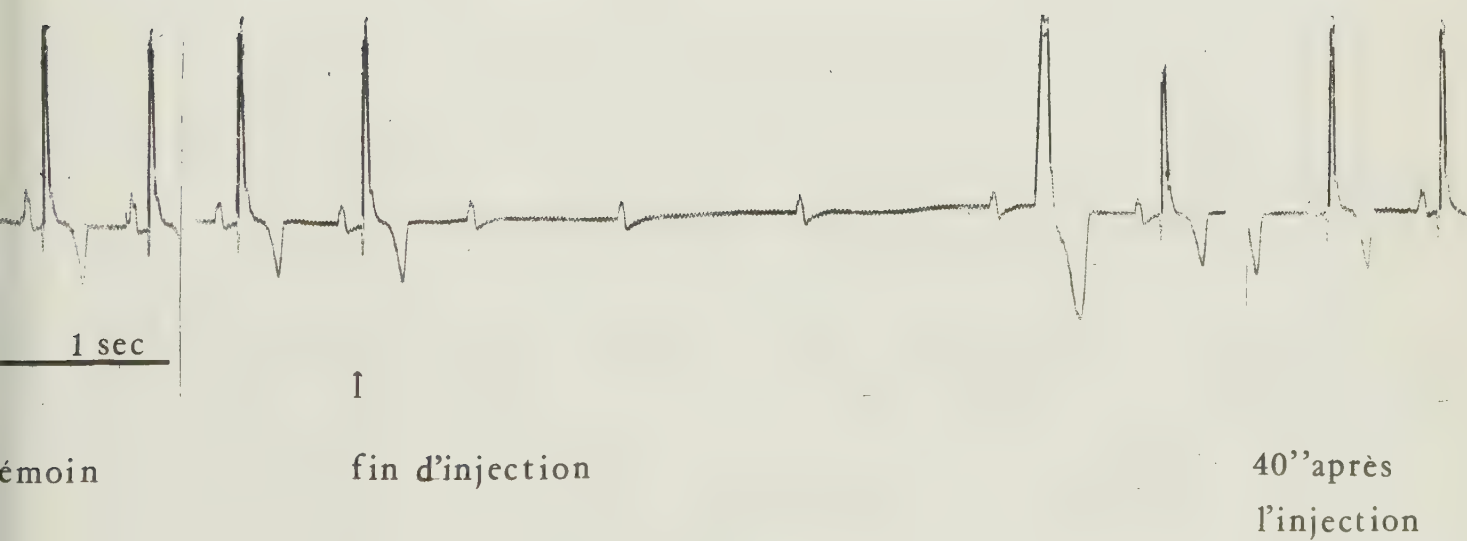
d) Ainsi que nous l'avions remarqué lors de l'administration par voie intra-veineuse, le débit fémoral est inconstamment modifié et dans ce cas ses variations suivent celles de la pression artérielle.

Injecté dans les mêmes conditions, l'iotalamate de méthyl-glucamine (Contrix 28*) provoque des réactions cardiо-vasculaire et respiratoire identiques.

INJECTIONS INTRA-CAROTIDIENNES, MODIFICATIONS DE L'E.C.G



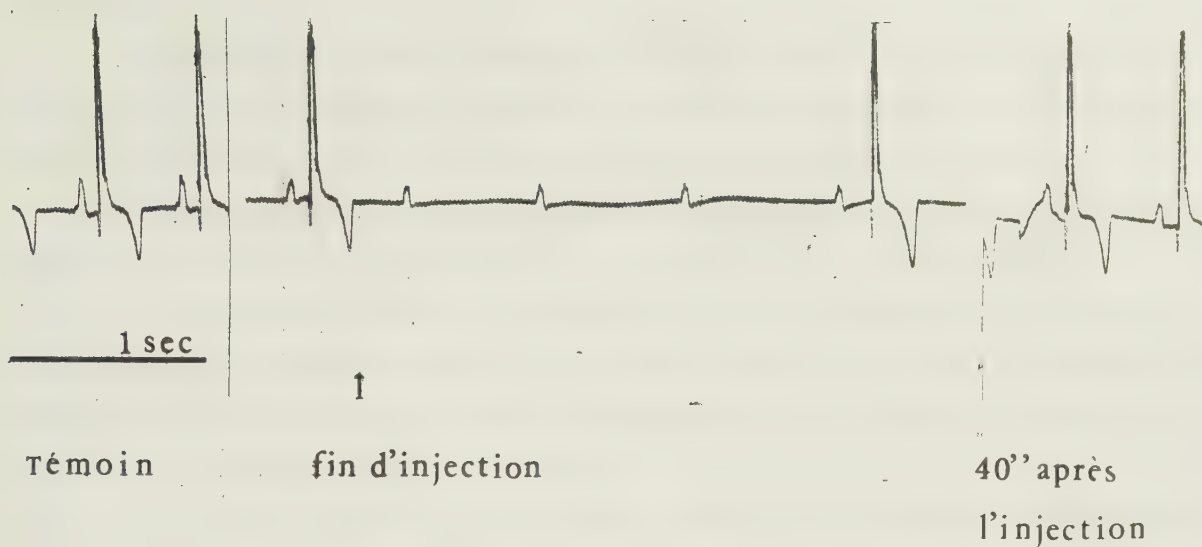
GLUCOSE



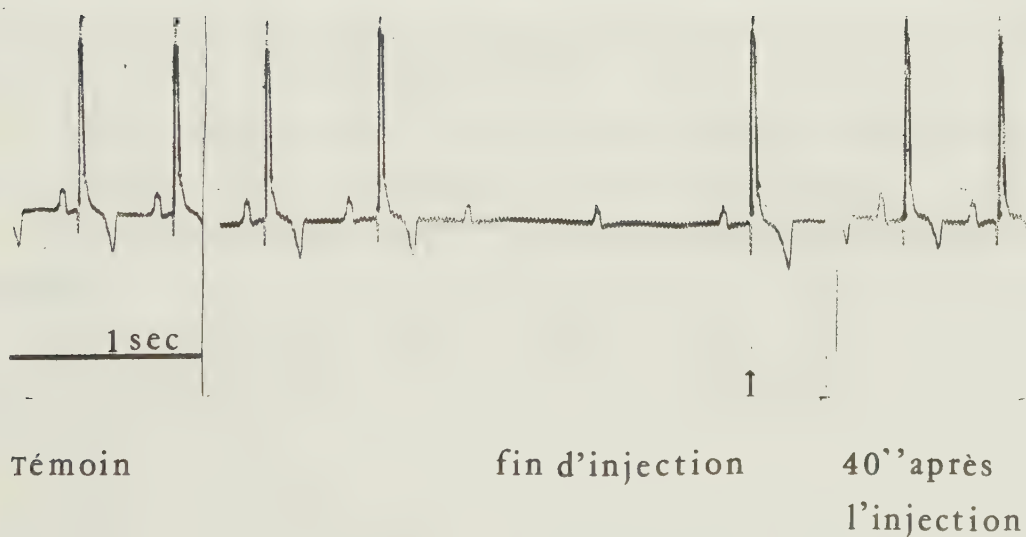
IOTALAMATE DE M.G.L

Figure 8

INJECTIONS INTRA-CAROTIDIENNES, MODIFICATIONS DE L'E.C.G



AG. 58.425



AG. 58.95

2) Résultats obtenus avec les solutions hypertoniques non iodées(voir tableau n° 7).

Injectés à la même vitesse et aux mêmes doses que les produits de contraste, les différentes solutions hypertoniques produisent des effets à peu près identiques en importance et en durée (voir fig. n° 6 et 7).

Toutefois, comme pour l'injection intra-veineuse, les résultats obtenus avec le soluté de glucose à 25 p. 100 semblent plus modérés.

Il faut noter aussi la mauvaise tolérance myocardique de soluté de NaCl à 5,8 p. 100 qui provoque avec plus de régularité que les solutions iodées l'apparition du bloc auriculo-ventriculaire et surtout des phases d'asystole accompagnées d'extrasystoles.

Dans une expérience, nous avons obtenu ces irrégularités intercalées avec quelques phases de rythme sinusal pendant 15 minutes.

Par contre la moyenne des effets tensionnels de cette solution sodée ne montre pas d'écart notable avec celle des autres produits :

Pression diastolique (cm de Hg)	$\left\{ \begin{array}{l} - 5,6 \pm 2,08 \\ + 0,6 \pm 0,4 \end{array} \right.$	
Pression systolique (cm de Hg)	$\left\{ \begin{array}{l} - 5,2 \pm 1,8 \\ + 2 \pm 0,65 \end{array} \right.$	(p 0,05)

L'injection préventive d'atropine ne modifie pas les effets respiratoires et supprime la bradycardie.

Quant à l'hypotension, selon les expériences nous avons obtenu sa diminution nette, voire sa suppression, ou bien sa persistance.

La composante hypertensive des actions tensionnelles est toujours conservée.

C - Administration par voie intra-fémorale (fig. n° 10)

Les résultats obtenus avec les différentes solutions lors des injections rapides ont été rassemblés dans le tableau n° 8. On observe généralement:

- une importante diminution du débit sanguin fémoral, contemporaine de l'injection et cessant avec elle. Cette phase de diminution est la seule retrouvée lors des injections de soluté salé à 9 p. 1.000.
- lui fait suite dans le cas des autres solutions, une augmentation du débit sanguin dont l'importance dépend du débit initial : plus celui-ci est élevé, moins l'augmentation est importante. Cette augmentation atteint un maximum à la 30ème sec., en moyenne (de la 20ème à la 40ème sec.). Le retour au niveau initial s'effectue moins rapidement que l'ascension et demande 1 min. environ. Dans tous les cas, le débit est complètement stabilisé à la 3ème minute.

Nos chiffres expérimentaux ne montrent pas de différence significative entre l'effet des diverses solutions.

Lors des administrations par perfusion, nous avons retrouvé les résultats rapportés par STAINSBY et coll. :

- augmentation du débit, moins rapide mais aussi importante que par injection rapide. Maximum à la 60ème sec. environ, puis diminution et stabilisation (atteinte à 1 min. 30 sec. en moyenne) à un niveau supérieur au niveau initial.
- cette augmentation de débit se maintient durant toute la perfusion.
- à l'arrêt de celle-ci, il existe un nouveau pic d'augmentation, inférieur au premier et le retour au niveau initial s'effectue en 2 min. environ.

La perfusion de NaCl à 0,9 p. 100 ne provoque aucune modification du débit fémoral.

L'injection préventive de forte dose d'atropine (2 mg/kg- I.V) ne supprime pas l'augmentation du débit obtenue avec nos produits et leurs témoins. Par contre, l'acétylcholine qui était auparavant active à la dose de 0,1 mcg/kg injectée localement n'a plus d'effet même avec des doses 10 fois supérieures (1 mcg/kg).

Produits	nombre d'injection	% d'augmentation du débit
A.G. 5895 Vasombrix*	7	115 $\pm$ 40,5 0,05 ^x
A.G. 58 425	7	129 $\pm$ 28,7 0,01 ^x
Chlorhydrate de MGL et MEA iso-osmotique 5895	5	87 $\pm$ 10,5 0,01 ^x
Chlorhydrate de MGL iso-osmotique 58425	5	112 $\pm$ 28,7 0,02 ^x
Glucose 25 p. 100	5	81,4 $\pm$ 9,2 0,001 ^x
ClNa 5,8 p. 100	5	90,8 $\pm$ 13,6 0,01 ^x

Tableau n° 8

Résultats moyens obtenus après administrations intra fémorale
rapides

x : Degré de signification d'après le test "t" de Student.

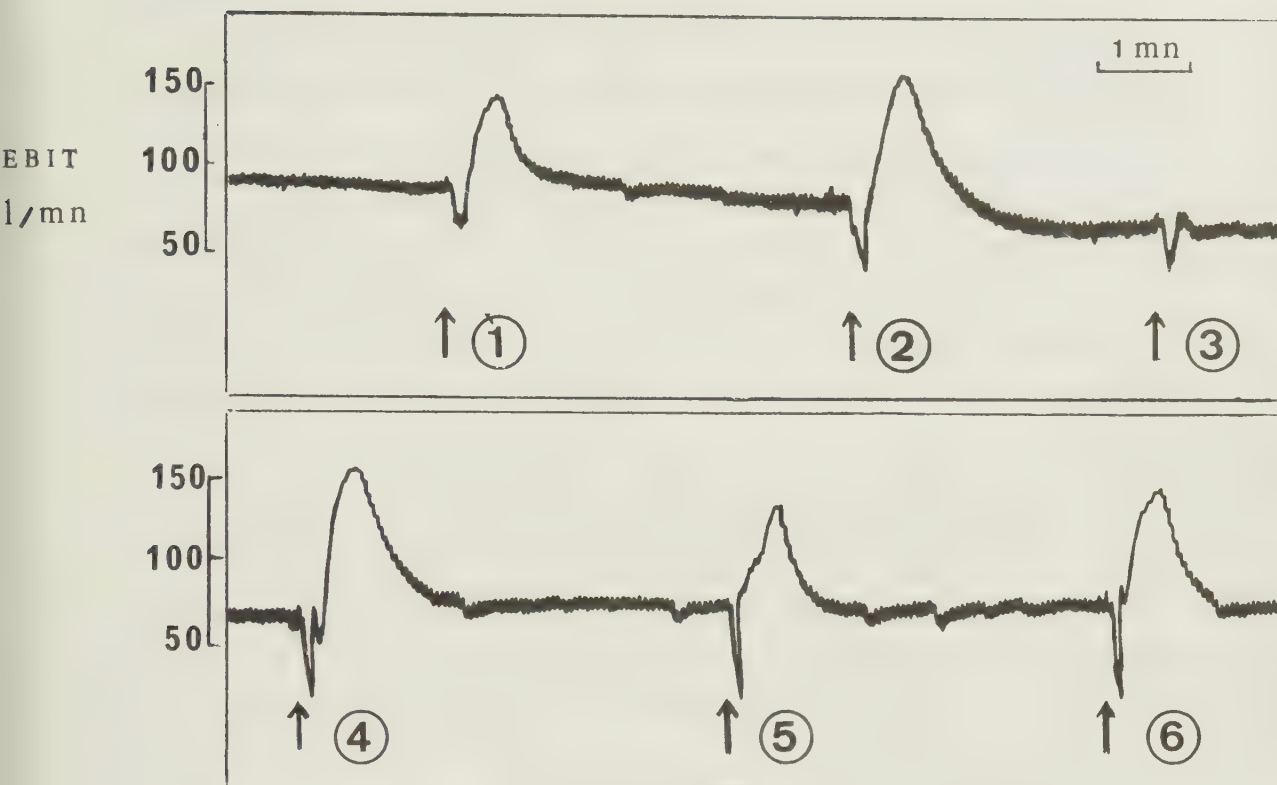


FIGURE N° 10

Débit fémoral

Chien ♂ 14 Kg,
injections dans l'artère fémorale (0,1 ml/kg) de

- ① A.G. 58.425
- ② A.G. 58.95
- ③ Soluté de NaCl à 9 p. 1.000
- ④ Soluté de NaCl à 58 p. 1.000
- ⑤ Soluté de Glucose à 250 p. 1.000
- ⑥ Ch^{te} de MGL à 246 p. 1.000

D - Administration par voie intra-aortique proximale (fig. n° 11 & 12)

1) Résultats obtenus avec les produits de contraste (voir tableau n° 8 bis).

A la dose de 2 ml/kg, nous observons des effets tensionnels et cardiaques rappelant ceux obtenus après administration intra-carotidienne.

a) Les effets tensionnels sont toujours biphasiques :

- dès la fin de l'injection se produit une hypotension brève dont la valeur maxima se situe entre 30 et 45 sec. et porte plus sur la pression diastolique que sur la systolique, aussitôt suivie par :

- une hypertension plus marquée sur la pression systolique et dont la maximum se situe entre 1 min. et 1 min. 30 sec. après l'injection.

Le retour aux chiffres tensionnels antérieurs s'effectue habituellement 4 minutes après le début de l'injection, parfois plus (jusqu'à 8 min.).

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les modifications de la tension diastolique entraînées par le AG 58.95 et le AG 58.425. Par contre, lors de la phase d'hypertension, le relèvement de la pression systolique est significativement plus élevé pour le 58.95 que pour le 58.425.

Les expériences ayant été effectuées à thorax ouvert, nous avons constaté une diminution régulière de la pression artérielle au fur et à mesure du déroulement de l'expérience.

b) Effets cardiaques :

La P.V.G., la $d LVP/dt$ et la force de contraction myocardique présentent des variations similaires et parallèles à celles de la pression artérielle générale.

Là encore il existe une différence significative pour la phase hypertensive de la P.V.G. entre les résultats du 58.95 et ceux obtenus avec le 58.425.

Les modifications du rythme cardiaque n'ont pas été indiquées dans le tableau car les résultats ne sont pas constants. Si la réponse la plus fréquente (chez quatre chiens sur sept) consiste en une bradycardie (maximum - 22 p. 100 pour le 58.425, - 20 p. 100 pour le 58.95), nous avons

Produits	Nombre d'injec- tions	Pression artérielle Cm Hg		P V G cm Hg	dLVP / dt %	F C M %
A.G. 58425	7	-4,4 $\pm$ 0,4 ••••	-4,1 $\pm$ 0,38 ••••	- 4,6 $\pm$ 0,61 ••••	- 29 $\pm$ 5,4 ••	- 7,4 $\pm$ 6
		+0,4 $\pm$ 0,2	+ 1 $\pm$ 0,33 •	+ 1,1 $\pm$ 0,41 •	+12,8 $\pm$ 3,3 •	+ 23,8 $\pm$ 7,6 •
A.G. 58950	7	-4,07 $\pm$ 0,37 ••••	- 3 $\pm$ 0,42 ••••	- 3,6 $\pm$ 0,26 ••••	-20 $\pm$ 4,8 ••	- 4,6 $\pm$ 3,8
		+ 2 $\pm$ 0,54 ••	+3,57 $\pm$ 0,58 ••••	+4,16 $\pm$ 0,65 ••	+27 $\pm$ 3,2 ••••	+ 47 $\pm$ 9,9 ••
Glucose 25 %	6	-3,7 $\pm$ 0,6 ••	-2,3 $\pm$ 0,36 ••	-3,4 $\pm$ 0,8 •	-19 $\pm$ 5,9 •	
		+ 1 $\pm$ 0,24 ••	+1,2 $\pm$ 0,43 •	+0,8 $\pm$ 0,49	+10 $\pm$ 3,6 •	+ 20 $\pm$ 3,7 ••

Tableau n° 8 Bis

Résultats moyens obtenus après administration intra aortique.

Signification : • p < 0,05 ; •• p < 0,01 ; •••• p < 0,001

La solution de NaCl à 5,8 p. 100 ayant entraîné la mort par fibrillation ventriculaire de 2 des animaux : les résultats n'ont pas été indiqués dans ce tableau.

JAUGE

P.V.G.

P.A.

dLVP / dt

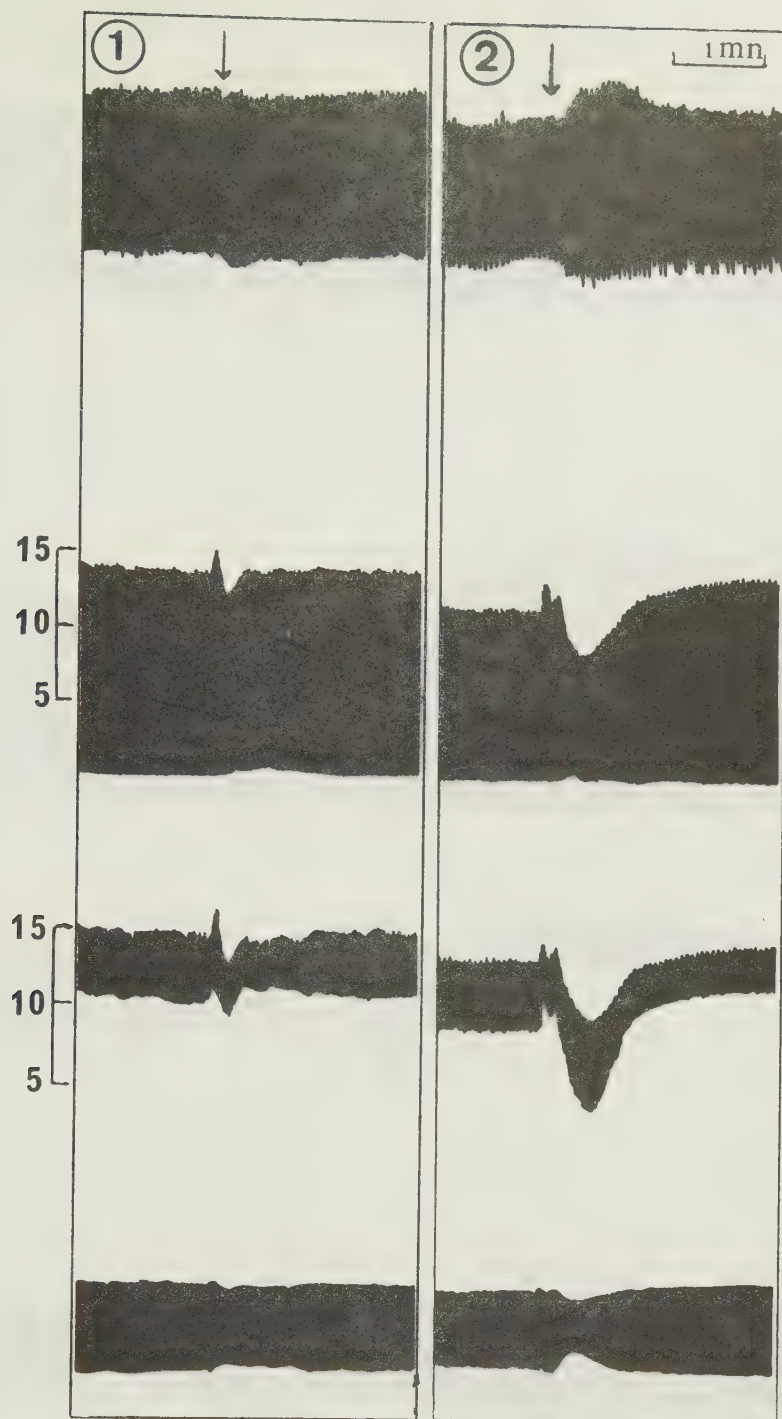


FIGURE N° 11

Injections intra-aortiques (2 ml/kg)

Chien ♀ 11 Kg

en ① Solution de NaCl à 9 p. 1.000

② A.G. 58.425

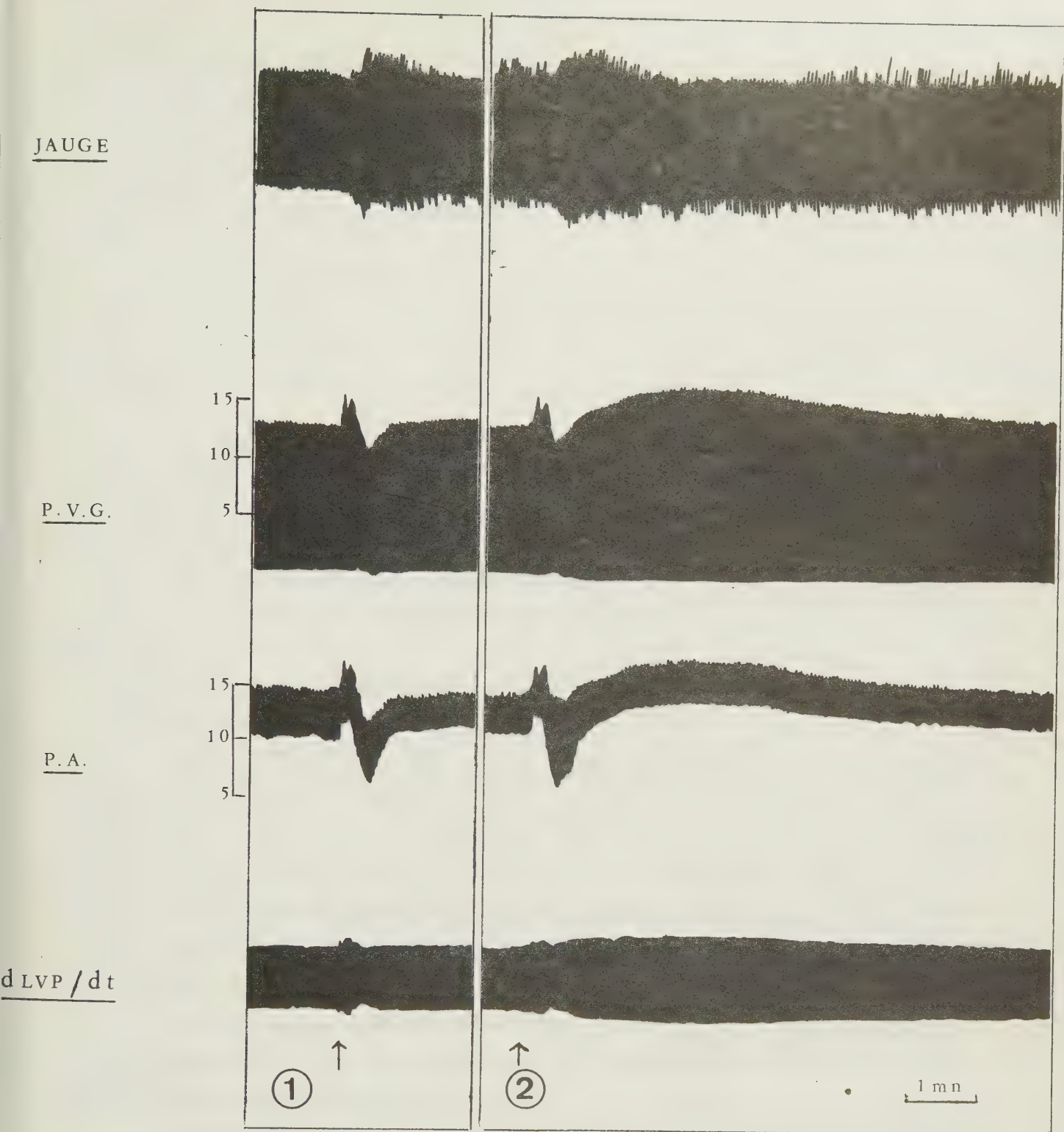


FIGURE 12

Injections intra-aortiques (2 ml/Kg)

Chien 11 Kg

en ① Solution de ClNa à 5,8 p. 100

② A.G. 58.95

obtenu chez trois animaux, pour les deux produits, immédiatement après l'injection, une tachycardie durant une minute environ (maximum + 64 p. 100 pour le 58.425 + 28 p. 100 pour le 58.95).

Lorsque les sondes ventriculaires étaient bien tolérées par l'animal, nous n'avons noté aucun trouble électro-cardiographique à la suite des injections.

Injecté dans deux expériences, l'ioxitalamate de sodium a donné des effets plus importants et plus durables que l'A.G. 58.425 (Sur la PVG par exemple, la phase dépressive est chez le même chien de - 7 cmHg pour l'A.G. 58.425 et de - 11 cmHg pour l'ioxitalamate de sodium).

2) Résultats obtenus avec les solutions hypertoniques non iodées.

Injectée à la même vitesse et à la même dose que les produits de contraste, la solution de glucose à 25 p. 100 produit des effets identiques (voir tableau n° 8 bis).

Toutefois, les résultats sont significativement plus faibles pour :

- la composante hypertensive des modifications de la pression systolique,
- la composante hypertensive des modifications de la P.V.G.
- les modifications de la F.C.M.

Avec la solution de ClNa à 5,8 p. 100, la survenue chez deux animaux immédiatement pendant l'injection d'une fibrillation ventriculaire irréversible nous a fait limiter le nombre des injections, ce qui ne permet pas d'effectuer de calculs statistiques valables avec les résultats obtenus chez les deux animaux ayant survécus. Chez ceux-ci, les variations de tous les paramètres lors de la phase dépressive ont toutefois été plus importantes qu'avec les produits iodés.

Les injections préventives d'atropine à la dose de 2 mg/kg I.V. ou de propanolol à la dose de 1 mg/kg I.V. n'ont pas modifié les résultats obtenus avec les solutions iodées ou non.

L'injection de NaCl à 0,9 p. 100 ne provoque aucune modification notable des différents paramètres.

II - EFFETS SUR LA FIBRE BRONCHIQUE DE COBAYE IN SITU

Dans cette série d'expériences, nous désirions observer :

- les effets propres des différents produits
- les modifications éventuelles apportées à l'action des broncho-constricteurs usuels.

Produits utilisés

	<u>Concentration en sel</u>
- Acétrizoate de méthyl-glucamine (Vasurix 38)	75 %
- Iotalamate de Sodium (Médiocontrix 38)	64 %
- Iotalamate de Sodium et de méthyl-glucamine + calcium (AG 56.337).....	74,4 %
- Ioxitalamate de méthyl-glucamine (AG 58.425).....	66,03 %
- Ioxitalamate de méthyl-glucamine et de Sodium (AG 58.107)..	76,8 %
- Ioxitalamate de monoéthanolamine (AG 36)	74,4 %
- Ioxitalamate de monoéthanolamine et de méthyl-glucamine (AG 58.95).....	62,5 %
- Ioxitalamate de monoéthanolamine et de Sodium + Calcium (AG 57.173).....	69 %
- Solutions de chlorure de Sodium et de glucose iso-osmotiques aux 58.107 et 58.95 - 58.425	
- Solution de chlorhydrate de méthyl-glucamine iso-osmotique au 58.425	24,6 %

1) Résultats obtenus avec les produits de contraste

Les injections ont été faites à la dose de 1 g, 2 g et 4 g/kg (en sels).

Nous observons un effet propre des produits (broncho-constriction modérée régressive en une dizaine de min.) à la dose de 4 g/kg seulement, sauf pour le AG 58.425 dépourvu d'action propre, même pour cette dose.

Pour 4 g/kg, ces différents produits provoquent une augmentation des effets broncho-constricteurs de l'acétylcholine et de l'histamine (de 50 à 100 % dans l'ensemble). La durée moyenne de la modification se situe entre 30 min. et 1 heure.

<u>Produit injecté</u>	<u>Dose</u>		<u>Nombre d'essais</u>	<u>Majoration de l' action de :</u>			
	g/kg	ml/kg		<u>l'acét-ylcholine</u> Effet maximum	<u>Temps de retour à la normale</u>	<u>Effet maximum</u>	<u>l'histamine</u> Temps de retour à la normale
Ioxitalamate de MGL. (A.G. 58.425)	1	1,5	2	30 %	50 min	40 à 150 %	20 à 60 min
	2	3	3	50 %	60 min		
	4	6	9	100 %	40 à 90 min.		
Solution de NaCl à 5,8 p. 100		3	3	40 %	1 h 40 min	80 %	1 h 40 min
Solution de glucose à 25 p. 100		3	9	20 à 40 %	25 à 35 min.	0 à 20 %	20 à 25 min
Solution de chlorhydrate de MGL. à 24,6 p. 100		3	5	15 à 60 %	20 à 30 min.	60 à 75 %	15 min.

Tableau n° 9 : Action du A.G. 58.425 sur la fibre bronchique chez le cobaye

Il n'existe pas de différence nette entre les effets des différents acides essayés, et pour l'un d'entre eux, entre les différents sels.

2) Comparaison avec les solutions hypertoniques.

Ces effets bronchiques ne sont pas spécifiques des produits iodés, comme le montrent les résultats qui ont été rassemblés dans le tableau n° 9 concernant l'AG 58.425 et les diverses solutions hypertoniques qui lui sont iso-osmotiques.

Injectées aux mêmes doses que l'AG 58.425, ces solutions n'ont pas d'effets bronchiques propres. Mais on observe une majoration des effets de l'acétylcholine et de l'histamine.

La solution de NaCl entraîne cette majoration avec le plus de régularité et pour la durée la plus longue. La solution glucosée, par contre, est moins active. Dans un tiers des cas, elle ne modifie pas l'action de l'histamine.

III - SUR LE COEUR ISOLE DE LAPIN

1) <u>Solutions utilisées,</u> sous un volume	<u>Concentration</u>
de 0,2 à 1,2 ml	<u>en sel</u>
• Ioxitalamate de MEA * et MGL ** = AG. 58.95	MEA = 41,7 % MGL = 20,8 %
• Ioxitalamate de MGL et Na = AG. 58.107	Na = 25,6 % MGL = 51,4 %
• Ioxitalamate de MGL = AG. 58.425	MGL = 66,03 %
• Solutions de NaCl et de Glucose iso-osmotique	
aux 58.107	NaCl = 7,9 % Glucose = 33 %
et 5.895)	NaCl = 5,8 %
58.425)	Glucose = 25 %
• Solution de chlorhydrate de MGL.....	24,6 %
iso-osmotique au 58.425	

* : MEA = Monoéthanol amine

** : MGL = Méthyl-glucamine.

<u>Produit</u> <u>utilisé</u>	<u>Volume</u> <u>injecté</u>	<u>Nombre</u> <u>d'essais</u>	Effet maxi sur l'ampli- tude (durée entre paren- thèses)	Temps de retour à la normale
e M.G.L 24,6 p.) (iso- motique avec (58425)	0,2 ml	2	+ 5 %	5 à 10 sec.
	0,4 ml	2	- 30 % (15 sec) puis + 40 % à 60 %	> 10 min
	0,8 ml			
	1,2 ml	2	+ 40 %	10 à 15 min.
solution glucose à p. 100	0,2 ml	3	+ 12 à 15 %	5 à 10 min.
	0,4 ml	2	+ 50 %	1 min.
	1,2 ml	2	+ 50 %	1 min.
solution de NaCl à 8 p. 100	0,2 ml	7	(. + 25 % retardé (. - 30 % (. + 50 à 100 %	5 min. 1 à 10 min.
	0,4 ml	2	(. - 10 % (10 sec.) (puis + 40 % (. - 50 %	5 min. 40 sec.
	0,8 ml	1	- 30 %	1 min.
	1,2 ml	3	(. - 25 % (. - 80 % (2 min.) (puis + 100 %	2 min. 10 min.
A.G. 3.425	0,2 ml	11	+ 15 à 25 %	5 à 20 min.
	0,4 ml	3	+ 12 à + 60 %	5 min.
	0,8 ml	1	- 15 % (10 sec) puis + 30 %	
	1,2 ml	3	- 40 % (40 sec à 2 min) puis + 100 %	10 min.
A.G. 5895	. 0,2 ml au 1/10	4	+ 25 à + 50 %	3 à 5 min.
	. 0,2 ml pur	5	+ 50 à + 100 %	5 à 20 min.
A.G. 107	0,2 ml au 1/10	4	+ 30 à + 50 %	1 min.
	0,2 ml pur	5	+ 30 à + 100 %	7 à 10 min.

Tableau n° 10 - Actions enregistrées sur le coeur isolé de lapin
=====

2) Résultats obtenus avec les produits de contraste (tableau n° 10).

Diluées au 1/100ème, ces solutions sont inactives. Diluées au 1/10ème (AG. 58.95 et AG. 58.107), elles provoquent dès l'injection de 0,2 ml; une augmentation d'amplitude de 25 à 50 p. 100 pendant quelques minutes. Avec le même volume de solution pure, l'augmentation peut être plus importante (30 à 100 p. 100 pour AG. 58.107 et 58.95) et plus longue.

Les quantités plus importantes de ces diverses solutions iodées (0,8 - 1,2 ml) entraînent deux types principaux de réactions cardiaques :

- augmentation de l'amplitude des contractions,
- diminution transitoire d'amplitude isolée ou, plus souvent, suivie d'une augmentation prolongée de l'amplitude.

Il n'y a pas d'action sur la fréquence cardiaque pour 0,2 et 0,4 ml. La phase dépressive s'accompagne parfois d'arythmie pour les plus fortes doses.

3) Comparaison avec les solutions hypertoniques

Les réactions enregistrées sont du même type qu'avec les produits iodés.

Dans le tableau n° 10 ont été notés les résultats obtenus avec les solutions hypertoniques iso-osmotiques au 58.425. On voit que :

- le phénomène de dépression se trouve particulièrement marqué avec le NaCl. Pour ce produit, il s'accompagne fréquemment de troubles du rythme, les contractions cardiaques sont irrégulières et peu efficaces pendant plusieurs dizaines de secondes.

- l'importance de la phase dépressive et la fréquence avec laquelle on l'observe, augmentent avec le volume de solution de NaCl administré. Le même fait existe avec le chlorhydrate de MGL et l'AG. 58.425.

Par contre, le glucose ne produit pas d'effet dépresseur, même au volume le plus important.

IV - ACTION SUR L'ILEON DE COBAYE ISOLE

- Produits expérimentés

- 0,2 mg/ml à 50 mg/ml (en sels) laissés en contact trois minutes avec la préparation de : acétrizoate de MGL [iotalamate de Na] iotalamate

de MGL - Na - Ca (dans le rapport : 2,4 - 1 - 0,1) AG. 56.337 [ioxitalamate
de MEA - Na - Ca (dans le rapport : 2,08 - 1 - 0,08) AG. 57.173 [ioxitalamate
de MEA.

Résultats

A ces doses, l'effet propre est nul ou consiste seulement en une très légère augmentation du tonus.

- La contraction due à l'acétylcholine n'est pas modifiée ou trop irrégulièrement pour que l'on puisse en tenir compte. Selon les essais, un même produit ne modifie pas ou bien majore ou minore les effets du contracturant de façon passagère, il ne s'agit donc pas d'un effet spécifique.

V - DOSAGE D'ACTIVITE CHOLINESTERASIQUE IN VIVO CHEZ LE CHIEN

Les mesures ont été effectuées chez quatre animaux après l'injection intra-aortique de AG. 58.425 (voir chapitre I D). Nous avons trouvé les résultats suivants :

a) sur la cholinestérase plasmatique :

Pendant les 30 secondes suivant l'injection, l'inhibition de l'activité enzymatique est de 30 p. 100 environ. Cette inhibition n'est plus que de 16 p. 100 environ de la 2ème à la 5ème minute et l'action du produit est totalement terminée 10 minutes après l'injection.

b) sur la cholinestérase globulaire :

Dans deux essais sur quatre, nous n'avons trouvé aucune inhibition de l'acétylcholinestérase. Pour les deux autres essais, l'inhibition est de 20 p. 100 environ à la 30ème seconde, après l'injection et se termine une minute plus tard.

DISCUSSION

DISCUSSION

I - RESULTATS OBTENUS CHEZ LE CHIEN

1) Pour l'administration intra-veineuse

Nous avons retrouvé avec les ioxitalamates une action tensionnelle biphasique, des effets sur la fréquence cardiaque et respiratoire, déjà décrits par BONATI et coll. (21) - BUSFIELD et coll. (27) - FISCHER (42) - HILAL (68) - KODAMA et coll. (82) - VAN de BERG (149) - ZSEBOK et coll. (157) pour d'autres produits de contraste angiographiques (Acétrizoates, Diatrizoates, Métrizoates et Iotalamates). Les études de ces auteurs étaient effectuées principalement chez le Chien, mais aussi chez le Chat, le Singe et l'Homme.

Par contre, malgré l'emploi de doses élevées (2 ml/kg) et d'une vitesse d'injection rapide (inférieure à 5 sec.) qui rapprochent plus notre série d'expériences des conditions de l'angio-cardio-pneumographie que de celle de l'urographie, nous n'avons pas retrouvé pour les ioxitalamates, les modifications ECG décrites pour les autres molécules (modifications de l'onde T, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire). Seule la solution de ClNa à 7,9 p. 100 a donné lieu à de nombreuses extrasystoles, nous empêchant ainsi de chiffrer la fréquence cardiaque.

Celle-ci subit généralement des variations imprévisibles, le même produit pouvant, chez un même animal donner des effets de sens différents sur le rythme cardiaque, selon les injections ; les variations nous ayant semblé être en rapport avec le niveau de fréquence cardiaque précédant l'injection.

Le mécanisme des phénomènes tensionnels obtenus après administration intra-veineuse n'est pas clairement défini. Un réflexe vagal peut toutefois être éliminé, l'injection préventive d'atropine ne modifiant que très peu la bradycardie et ne touchant pas les variations tensionnelles.

- BONATI, BUSFIELD, HILAL et LINDGREN proposent d'expliquer l'hypotension par l'effet vaso-dilatateur périphérique. Nous avons retrouvé pour les ioxitalamates un tel effet vasculaire.

- ZSEBOK, quant à lui, propose un réflexe de Bezold-Jarish.

- Un autre facteur pouvant intervenir dans la genèse des diminutions de pression artérielle est la dépression myocardique transitoire (cf. tracés). Celle-ci semble être due à l'irrigation du myocarde par un embol radio-opaque hypertonique et non oxygéné. Ce point sera repris à l'occasion de la discussion de l'effet des injections intra-aortiques.

- Les réactions respiratoires sont habituellement rattachées à une action sur les centres respiratoires.

2) Pour l'administration intra-carotidienne

BUSFIELD et coll. (27), FISCHER et coll. (42) - (45) - (47) - HILAL (68) - KAGSTROM et coll. (77) - LINDGREN et coll. (98) - ZSEBOK et coll. (157) chez l'Animal (Chien et Chat) de même que GREITZ et coll. (60) - LUNDERVOLD et coll. (104) chez l'Homme, ont décrit pour diverses molécules (acétrizoates, diatrizoates, métrizoate et iotalamates), après administration intra-carotidienne rapide, des effets tensionnels (hypo puis hypertensifs) et cardiaques semblables à ceux que nous retrouvons pour les ioxitalamates.

Les chiffres relevés au cours de nos expériences sont toutefois moins importants que ceux cités dans la littérature, malgré l'emploi d'une dose relativement élevée pour tous les sels et une ligature de la carotide externe qui, d'après LINDGREN (98) augmente les effets.

Comme lors de l'administration intra-aortique (cf. infra), nous avons retrouvé sur les paramètres cardiaques une action plus importante de la part des solutions de NaCl qui avait déjà été décrite pour les autres produits iodés.

Les mécanismes suivants peuvent être envisagés pour expliquer les effets :

- La stimulation vagale, qui pour FISCHER (45) - HILAL (68) et ZSEBOK (157) paraît responsable en partie des actions, en raison de leur suppression par la vagotomie ou l'atropine. Toutefois, dans nos expériences, si par l'atropine nous supprimons la bradycardie, nous ne diminuons qu'irrégulièrement l'hypotension. Mais HILAL a décrit chez le Chien deux phases hypotensives successives dont seule la première serait liée à un réflexe vagal, le point de départ de ce réflexe serait situé dans la carotide externe. Lors de nos essais, nous avons fréquemment lié la carotide externe, et de plus remarqué chez certains Chiens l'impossibilité d'obtenir une bradycardie à la suite des injections intra-carotidiennes. Il se peut que cette ligature ait favorisé le second mécanisme au détriment du premier, diminuant ainsi l'importance du réflexe vagal dans le mécanisme de l'hypotension enregistrée.

FISCHER (45) - LINDGREN (98) et LUNDERVOLD (104) attribuent à une action directe sur les centres mésencéphaliques et tronculaires la phase dépressive non influencée par l'atropine et éliminent un réflexe dont le point de départ serait situé au niveau du sinus carotidien.

- Comme pour l'administration intra-veineuse, une diminution du tonus sympathique vaso-constricteur a été proposée ici par LINDGREN (98) pour expliquer les phénomènes hypotensifs.

- Par contre, les effets dépresseurs cardiaques n'étant pas significatifs, ne permettent pas d'expliquer l'hypotension passagère (cf. Tableau n° 7).

3) Pour la voie intra-fémorale

Nos résultats démontrent pour les ioxitalamates un effet vaso-dilatateur déjà signalé par LINDGREN et coll. (97) - FISCHER (42) VAN DE BERG (150) - SAKO (133) et COEL et coll. (30) chez l'animal pour d'autres produits de contraste (acétrizoates, diatrizoates, iotalamates).

Les effets vaso-dilatateurs des solutions hypertoniques intéressent les physiologistes et parmi les études récentes, nous avons relevé les travaux de ARVILL et coll. (3) - JOHANSSON (75) - JOHANSSON et coll. (76) - READ et coll. (127) chez l'Animal entier ou sur des préparations isolées, et de OVERBECK et coll. (120) chez l'Homme, avec des solutions de glucose, xylose, sucrose, lactate de Na, NaCl et Urée.

Pour expliquer l'action vaso-dilatatrice des produits de contraste angiographiques on invoque un effet direct sur la fibre lisse vasculaire, mais diverses hypothèses sont alors avancées selon les auteurs.

COEL, ayant éliminé la libération dans la circulation de substances biologiques vaso-dilatatrices (histamine, bradykinine), constate un pouvoir anticholinéstatique des produits iodés et indique que l'atropine diminue l'effet vaso-dilatateur des sels de Na des acides diatrizoïque, acétrizoïque, iotalamique. Il conclut à un effet de stimulation des récepteurs muscariniques du vaisseau.

Nos résultats personnels ne nous permettent guère d'envisager cette hypothèse pour les sels de l'acide ioxitalamique. En effet, l'atropine, même à la dose élevée de 1 mg/kg n'a pas modifié l'action des solutions iodées sur le débit fémoral.

Certes, les doses élevées d'ioxitalamates utilisées pour l'injection aortique diminuent modérément et brièvement l'activité des cholinestérases sanguines, mais ce résultat paraît peu significatif car les effets tensionnels de l'acétylcholine injectée par voie intra-veineuse ne sont pas habituellement modifiés après administration de produits de contraste. Signalons encore que HIAL (68) ne trouve pas non plus d'action de l'atropine sur l'effet vaso-dilatateur de ces substances.

Nous pensons aussi qu'une action bêta adrénergique peut être éliminée, car le propranolol (0,5 à 1 mg/kg) ne modifie pas l'effet des ioxitalamates.

Etant donné le maintient des réponses vaso-dilatatrices après atropine, propranolol, dihydro-ergotamine, anesthésie spinale (HILAL) et la grande similitude d'effet observée entre produits iodés et solutions hypertoniques de NaCl, glucose et MGL, la plupart des auteurs envisagent simplement un effet direct sur la fibre lisse dans lequel l'osmolarité aurait une part prépondérante.

Lors de cette étude, nous n'avons pas retrouvé, par le test "t" de Student, de différence significative entre les effets vaso-dilatateurs de l'A.G. 58.425 et la solution hypertonique de glucose à 25 p. 100. De même entre l'A.G. 58.95 et la solution iso-osmotique de chlorhydrate de MGL et MEA.

Les mécanismes avancés pour expliquer les effets des solutions hypertoniques non iodées envisagent une action directe sur la fibre lisse, persistant après dénervation, ganglioplégique, anti-histaminique. Ces solutions provoquent une dilatation des vaisseaux de résistance avec diminution des résistances précapillaires.

Le fait que des solutions métabolisables (glucose) aient les mêmes effets que des solutions non métabolisables (xylose) semble indiquer que l'effet est relié au changement de l'osmolarité. JOHANSSON et coll. (76).

Cette vaso-dilatation aurait deux composantes - OVERBECK et coll. (120) :

- une composante passive, par deshydratation extra-vasculaire et augmentation de la pression transmurale,

- une composante active, la plus importante et qui consiste en un effet inotrope et chronotrope négatif sur le pace-maker de la fibre lisse. Cet effet a été prouvé par les enregistrements électro-physiologiques de JOHANSSON et coll. (76) in vitro sur des fibres lisses vasculaires douées d'activité spontanée. Il serait dû à une diminution de la perméabilité cellulaire aux ions Na⁺ en particulier, les changements de gradient ionique diminuant l'activité du pace-maker. JOHANSSON (75).

4) Pour la voie intra-aortique proximale

Nos résultats démontrent pour les ioxitalamates une phase dépressive sur les différents paramètres enregistrés (FCM, PA, PVG, d LVP/dt) survenant immédiatement après l'injection et durant une minute environ. Cet effet avait déjà été signalé par FRIESINGER et coll. (50) - BROWN (24) - KLOSTER (21) - GOOTMAN et coll. (58) et ROWE et coll. (132) pour différentes molécules (diatrizoates, métrizoates, iotalamates). Les études portant sur les sels de l'acide iotalamique sont les plus nombreuses, ce produit ayant été introduit le plus récemment en radiologie.

Ces différents travaux ont été effectués chez le Chien soit en coronarographie sélective (ce qui nécessite l'utilisation d'un appareillage radiologique) ou bien le plus souvent par injection intra-aortique sus-sigmoïdienne, comme nous avons nous-même procédé.

Nous n'avons pas utilisé dans nos expériences les méthodes permettant d'obtenir une phase d'asystole : injection intra-veineuse d'acétylcholine ou hyperpression pulmonaire (obtenue en modifiant le réglage de la pompe), car elles perturbent profondément les différents paramètres cardio-vasculaires que nous désirions observer.

KLOSTER et ROWE signalent en plus de la dépression sur les paramètres précités, une diminution des résistances vasculaires périphériques totales et une élévation du débit cardiaque, que nous n'avons pas pu calculer ou mesurer pour des raisons matérielles. Cependant, nous avons mis en évidence par ailleurs l'action vaso-dilatatrice périphérique des ioxitalamates.

Pour ceux-ci, nous avons trouvé un effet toujours biphasique, les divers paramètres étant régulièrement augmentés dans un deuxième temps qui fait immédiatement suite à la phase dépressive. Cette phase d'augmentation n'est pas toujours signalée dans les références pré-citées. Cependant, BROWN dans une étude portant sur les sels de sodium des acides métrizoïque et iotalamique signale à la suite des effets dépresseurs une augmentation "compensatrice" de la FCM et de la PA générale.

On peut expliquer la dépression myocardique passagère par un ensemble de facteurs :

- passage dans la circulation coronaire d'un volume important de liquide non oxygéné, créant une anoxie,
- blocage mécanique du lit coronaire par agglomération des globules rouges entraîné par le produit de contraste (FRIESINGER),
- toxicité myocardique propre de la molécule et tout particulièrement du sel injecté.

On s'accorde généralement pour reconnaître la plus grande toxicité des sels de sodium par rapport aux sels de MGL. Nous avons pu vérifier cette hypothèse lors des injections, dans deux expériences, d'une solution d'ioxitalamate de sodium à 28 p. 100 qui entraîne des effets déprimeurs supérieurs à ceux de l'AG 58.425; de même pour la solution de NaCl à 5,8 p. 100, iso-osmotique aux produits, et qui provoque de fortes perturbations cardiaques ayant entraîné la mort chez trois Chiens,

- hypertonie du liquide qui, en provoquant un appel d'eau des cellules vers la circulation, modifie leurs propriétés physiologiques. Nos résultats permettent d'envisager le rôle notable de l'hypertonie:

- la solution de glucose iso-osmotique aux AG. 58.95 et 58.425 provoque une dépression de même importance que les produits de contraste. Toutefois, GOOTMAN n'observe pas de modification de la fonction ventriculaire gauche avec une solution glucose à 50 p. 100, mais il n'en trouve pas non plus avec l'iotalamate de MGL, seul le sel de sodium déprime la fonction ventriculaire.

- l'influence du volume de l'injection par contre est certainement minime, la solution de NaCl à 0,9 p. 100 étant presque inactive.

L'hypotension semble liée à la diminution de l'activité ventriculaire car elle cesse avec elle. On peut de plus impliquer l'effet vasodilatateur périphérique (ROWE - KLOSTER).

Quant à la deuxième phase des effets cardiaques, des ioxitalamates (augmentation de la PA, PVG, d LVP/dt et de la FCM), nous pouvons peut-être l'expliquer par l'effet de Frank Starling. En effet, KLOSTER (81) - ROWE (132) ont montré chez le Chien une augmentation du débit et du travail cardiaque pendant la minute qui suit l'injection d'iotalamate de sodium dans l'aorte ascendante. On sait aussi que l'administration de solutions fortement hypertoniques aboutit, aussi bien chez l'Homme que chez le Chien, à une augmentation de la volémie prouvée par la mesure de l'hématocrite.

L'augmentation du retour veineux aboutirait à une augmentation de l'activité ventriculaire, cependant que la diminution des résistances vasculaires faciliterait l'augmentation du débit cardiaque.

II - SUR LA FIBRE LISSE BRONCHIQUE DE COBAYE

Par cette méthode, BUSFIELD et coll. (27) ont montré que l'injection intra-veineuse de 2 à 4 g/kg de métrizoate, acétrizoate ou diatrizoate de sodium provoque une augmentation de la résistance bronchique qui peut être mortelle pour la dose la plus élevée.

Le NaCl à 7 p. 100 (2,5 ml et 5 ml) entraîne une action similaire.

Notre expérimentation n'a pas révélé d'effets d'une telle sévérité et ceux-ci ne semblent pas spécifiques des ioxitalamates (cf. résultats obtenus avec les différentes solutions hypertoniques).

Les actions expérimentales obtenues ne semblent guère entraîner une implication pratique étant donné l'importance des doses nécessaires pour les dévoiler.

III - SUR LE COEUR ISOLE DU LAPIN

On relève dans la littérature plusieurs études des effets des produits de contraste sur le coeur isolé du lapin BONATI et coll. (21) - BUSFIELD et coll. (27) - GOOTMAN et coll. (58) - SALVESEN et coll. (135) de Chien (GOOTMAN et coll. (58), ou l'oreillette isolée de Cobaye ou de Lapin (BUSFIELD et coll. (27) - SALVESEN et coll. (135).

BUSFIELD (27) - SALVESEN (135) s'attachent à étudier les modifications d'amplitude et la fréquence. Ils décrivent avec des acétrizoates, diatrizoates, métrizoates et iotalamates une brève diminution d'amplitude et de fréquence suivie d'une phase d'augmentation de ces paramètres.

SALVESEN compare ces actions à celles de solutions hypertoniques de NaCl, de glucose, de dextrane, de chlorhydrate de MGL.

Il conclut ensuite :

- que la structure chimique de l'acide n'intervient guère,
- que l'effet cardio-dépresseur dépend en grande partie de la forte concentration de solutions en cations sodium ou méthyl-glucamine,
- que l'hypertonie et la viscosité ne joueraient qu'un rôle mineur dans ce phénomène, car le glucose et le dextrane ne provoquent pas de dépression mais seulement une majoration d'amplitude.

Nos résultats suggèrent les commentaires suivants :

- sodium et MGL semblent bien intervenir dans le phénomène de dépression cardiaque. En effet, seules les solutions de NaCl (tout particulièrement), de chlorhydrate de MGL, de ioxitalamate de MGL (AG. 58.425), ou de ioxitalamate de Na et MGL (AG. 58.107) nous ont permis d'observer cette phase dépressive.

- l'hypertonie seule ne suffit pas à expliquer la phase dépressive (cf. résultats obtenus avec le glucose),

- dans nos conditions expérimentales le volume de l'injection ne joue pas de rôle car des volumes identiques de liquide de Locke ne modifient pas le tracé.

IV - SUR L'ILEON ISOLE DE COBAYE

Pour BONATI et coll. (21), les diatrizoates de sodium et de MGL jusqu'à une concentration de 10 mg/ml ne changent pas les contractions induites par l'acétylcholine et le chlorure de baryum sur l'iléon de Cobaye, alors que l'iotalamate de MGL les réduit de 50 p. 100.

Nos essais donnent des résultats trop variables pour que l'action observée soit spécifique. D'ailleurs, seules les doses très importantes étant actives, cet effet ne paraît pas devoir être retenu, pour une utilisation humaine de ces solutions iodées.

CONCLUSIONS

Dans ce travail nous avons étudié essentiellement les propriétés cardio-vasculaires de trois solutions de l'acide ioxitalamique (A.G. 58.95, A.G. 58.107, A.G. 58.425).

- En injection intra-veineuse rapide ces solutions provoquent une hypotension brève et des modifications modérées des fréquences respiratoire et cardiaque.

- Par voie intra-carotidienne le A.G. 58.95 et le A.G. 58.425 provoquent une hypotension suivie rapidement d'une hypertension passagère. Il existe d'autre part une courte dépression cardiaque. L'injection préventive d'atropine diminue la bradycardie mais n'affecte qu'irrégulièrement l'hypotension.

- Par voie intra-fémorale, ces mêmes produits provoquent une vasodilatation locale importante mais brève sans modification de la pression artérielle générale.

- Par voie intra-aortique proximale, ces solutions donnent des réactions qualitativement identiques mais quantitativement supérieures à celles obtenues par voie intra-carotidienne.

- Injectées sous faible volume, ces solutions provoquent une augmentation de l'amplitude des battements du coeur isolé de Lapin. Si le volume de l'injection augmente on peut constater une première phase dépressive et l'apparition d'une arythmie.

Les effets que nous avons observés dans les différentes expériences ne sont pas spécifiques des produits expérimentés. En effet, nous avons obtenu des résultats similaires avec différentes solutions hypertoniques non iodées iso-osmotiques aux produits dérivés de l'acide ioxitalamique.

Le peu d'importance et la brièveté des effets enregistrés rendent difficile l'étude du mécanisme des actions cardio-vasculaires des produits de contraste. De plus, en raison même de la discrétion de leurs effets, les études qui leur sont consacrées risquent d'apparaître d'un intérêt trop théorique.

En fait, le point important pour l'utilisateur éventuel de telles substances est de posséder les molécules radio-opaques les plus inertes possible sur le plan pharmacodynamique. Nos résultats rapprochés de ceux de GONSETTE (55) semblent indiquer l'intérêt pratique des solutions d'ioxitalamates étudiées ici.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur E. CHERIGIE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur J. LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALWALL N. - 1963

Therapeutic and diagnostic problems in severe renal failures.
Scandinavian University book - Lund 1963.

2 - ANDREN L. - THEANDER G. - 1967.

Side effects after IV injection of Isopaque Na and Isopaque B.
Acta Radio. Diag. supp. 270 - (116-120) - 1967.

3 - ARVILL A. - JOHANSSON B. - JOHANSSON O. - 1969.

Effects of hyperosmolality on the volume of vascular smooth
muscle cells and the relation between cell volume and muscle
activity.
Acta Phys. Scand. 75 (484 - 495) - 1969.

4 - AUSMAN J.I. - YOUNG R. - OWENS G. - 1964.

Radiopaques dyes and others agents in the production of endo-
thelium damage.
J. Surg. Resp. 4 (349)- 1964.

5 - AUSTEN W.G. - WILCOX B.R. - BENDER H.W. - 1964.

Experimental studies of the cardiovascular responses secondary
to the injection of angiographic agents.
J. Thorac. and Cardiovasc. Surg. 47 (356 - 366) - 1964.

6 - BARTLEY O. - BENGTSSON U. - STATTIN S. - 1968.

Urography in relation to renal function.
Acta Radio. Diag. 7 - 4 (289 - 298) - 1968.

7 - BARTLEY O. - BENGTSSON U. - CEDERBOM G. - 1969.

Renal function before and after urography and angiography with
large dose of contrast media.
Acta Radio. Diag. 8 - 1 (9-16) - 1969.

- 8 - BERLYNE N. - BERLYNE G.M. - 1962.

Acute renal failure following IV Pyelography with hypaque.
Acta Med. Scand. 171 (39) - 1962.

- 9 - BERNARD J. - LAVAL-JEANTET M. - DLUGATCH J. - 1962.

Mécanisme d'élimination et dosage optimal en urographie intra-
veineuse chez l'enfant.
Ann. Radio. 5 (657 - 666) - 1962.

- 10 - BERNSTEIN E.F. - PALMER J.D. - AABERG T.A. - DAVIS R.L. - 1961.

Studies of the toxicity of hypaque 90 per cent following rapid
IV injection.
Radiology - 76 (88 - 99) - 1961.

- 11 - BERNSTEIN E.F. - EVANS R.L. - AKANT R.F. - TYBERG J.V. - 1961.

Experimental studies of Ditriokon toxicity.
Am. J. Roentgenology 86 (1138 - 1145) - 1961.

- 12 - BERNSTEIN - MACKEY - EMMINGS - AMPLATZ - 1962.

Experimental evaluation of renal and spinal cord tolerance to a
new angiographic agent : Angio Conray.
Surgery - 51 (663 - 667) - 1962.

- 13 - BERNSTEIN E.F. - EVANS R.L. - SALTZMAN G.F. - 1964.

Physico-chemical properties of blood following exposure to MGL
iodipamide and other contrast media.
Acta Radio. Diag. 2 - 5 (401 - 414) - 1964.

- 14 - BERNSTEIN E.F. - RELLER C.R. - GRACE T.B. - 1962.

Experimental studies of Angio Conray, a new angiographic agent.
Radiology 79 (389 - 394) - 1962.

- 15 - BISMUTH V. - CAHEN C. - 1970.

Les produits de contraste.
in Traité de Radio-diagnostic - Tome 1 - Masson 1970.

- 16 - BJORK L. - 1967.

Isopaque B in angiocardiology and coronay angiography. A com-
parative study.
Acta Radio. Diag. supp. 270 (112 - 115) - 1967.

- 17 - BODFORSS B. - MUTH T. - OLIN T. - 1964.

Renal fonction test with radioactive Diotrast in dogs.
Acta Radio. Diag. 2 (433 - 446) - 1964.

- 18 - BODFORSS B. - MUTH T. - OLIN T. - 1964.

Renal fonction judged with radioactive diotrast after selective renal angiography in dogs.

Acta Radio. Diag. 2 - 6 (449 - 459) - 1964.

- 19 - BOHR D.F. - BRODIE D.C. - CHEU D.H. - 1958.

Effects of electrolytes on arterial muscle contraction.

Circulation 17 (746) - 1958.

- 20 - BOIJSEN E. - 1967.

Selective visceral angiography with isopaque B.

Acta Radio. Diag. supp. 270 (121 - 131) - 1967.

- 21 - BONATTI F. - ROSATI G.F. - POLETTI M.G. - 1965.

Mitteilung : Jodamid, ein neues Kontrastmittel. Biologische Daten.

Arzneimittel Forsch. 15 (222 - 229) - 1965.

- 22 - BROMAN T. - OLSON O. - 1948.

The tolerance of cerebral blood vessels to a contrast medium of the Diotrast group. An experimental study of the effect on the blood brain barrier.

Acta Radio. 30 (326 - 342) - 1948.

- 23 - BROWN R. - RAHIMTOOLA S.H. - DAVIS G.D. - SWAN H.J.C. - 1965.

The effects of angiocardigraphic contrast medium on circulatory dynamics in Man : cardiac output during angiocardigraphy.

Circulation 31 (234 - 240) - 1965.

- 24 - BROWN T.G. - 1967.

Cardiovascular actions of angiographic media.

Angiology 18 - 5 (273 - 281) - 1967.

- 25 - BROWN T.G. - HOPPE J.O. - BORISENOK W.A. - 1967.

Cardiovascular studies of Isopaque B and other radiopaque media.

Acta Radio. Supp. 270 (58 - 73) - 1967.

- 26 - BROWN - EPSTEIN - COULSHED - CLARKE - DOUKAS - 1969.

Hemodynamic changes after angiocardigraphy.

British Heart J. 31 - 2 (233 - 245) - 1969.

- 27 - BUSFIELD - CHILD - TOMICH - 1962.

Pharmacological and toxicological studies on Triosil, an IV contrast agent.

British J. Radio. - 35 - 420 (815 - 823) - 1962.

28 - CHEYMOL G. - GUERBERT M. - TILLY G. - 1971.

Etude pharmacologique d'un nouveau produit de contraste pour angiographie.

I : Toxicité - Elimination.

Thérapie - 26 - 3 (595 - 604) - 1971.

29 - CHEYMOL G. - GUERBERT M. - TILLY G. - 1971.

Etude pharmacologique d'un nouveau produit de contraste pour angiographie.

II : Retentissement cardio-vasculaire et respiratoire - Effets sur la fibre lisse bronchique.

Thérapie - 26 - 3 (605 - 617) - 1971.

30 - COEL M.N. - LASSER E.C. - 1971.

A pharmacologic basis for peripheral vascular resistance changes with contrast media injections.

Am. J. Roentgenology. 111 - 4 (802 - 806) - 1971.

31 - COLIEZ R.T. - BERNARD J. - DEGAND F. - ARVAY N. - 1966.

Accidents et dangers des substances de contraste dans l'exploration du système urinaire (Comparaison avec l'enquête de 1954).

J. Radio. Electro. 47 (358 - 361) - 1966.

32 - COLIEZ R.T. - 1969.

Les accidents de l'urographie

J. Radio. Electro. 50 - 11 (832 - 833) - 1969.

33 - CONSTANTIN B. - TIEFFENBACH L. - ARDISSON J.L. - 1967.

Action du glucose hypertonique sur la vaso-motricité du territoire musculo-cutané chez le Chien normal.

Ann. Anesth. Fr. - 8 - 2 (485 - 500) - 1967.

34 - CORNELL S.H. - FISCHER H.W. - 1967.

Comparaison of mixtures of metrizoate and iotalamate salts with their methyl-glucamine solutions by the carotid injection technique.

Invest. Radio. 2 - 1 (41 - 47) - 1967.

35 - COTONAT J. - 1969.

Effets cardio-vasculaires de l'injection intra-veineuse de soluté hypertonique de chlorure de sodium chez le Chien.

C.R. Soc. Biol. 163 (534 - 537) - 1969.

36 - DELIUS - BRIKSON - 19

Effects of contrast medium on blood flow and blood pressure in lower extremities.

Am. J. Roentgenology - 107 - 4 (869 - 876)

- 37 - DODD W.A. - DANIEL E.E. - 1960.

Electrolytes and arterial muscle contractility.
Circ. Res. - 8 - 2 (451 - 453) - 1960.

- 38 - DOTTER CH. - STEINBERG I. - 1950.

Death following angiocardiology
Radiology 54 (527) - 1950.

- 39 - EDLING NPG. - HELANDER C.G. - PERSON F. - ASHEIN A. - 1959.

Renal function after selective renal angiography. An experimental study on dog.
Acta. Radio. 51 - 3 (161 - 169) - 1959.

- 40 - FERNANDEZ F. - BESSEDE A. - CHARPENTIER E. - 1968.

Modifications de l'E.C.G. au cours de l'artériographie coronaire selective.
Arch. Mal. Coeur - 4 (504) - 1968.

- 41 - FISCHER H.W. - 1970.

Comparative hemodynamic effects of equiosmolar injections of angiographic contrast materials. Comments. Sodium content of contrast media.
Invest. Radio. - 5 (4) 2667 - 1970.

- 42 - FISCHER H.W. - 1968.

Hemodynamic reactions to angiographic media. A survey and commentary.
Radiology - 91 - 1 (66 - 73) - 1968.

- 43 - FISCHER H. W. - CORNELL - 1967.

Toxicity study of sodium metrizoate containing Ca^{++} and Mg.
Acta Radio. 6 - 2 (126 - 132) - 1967.

- 44 - FISCHER H.W. - 1965.

Viscosity, solubility and toxicity in the choice of an angiographic contrast media.
Angiology - 16 (759 - 766) - 1965.

- 45 - FISCHER H.W. - ECKSTEIN J.W. - 1961.

Comparison of cerebral angiographic contrast media by their circulatory effects, an experimental study.
Am. J. Roentgenology - 86 - 1 (166 - 177) - 1961.

- 46 - FISCHER H.W. - CORNELL - 1965.

The toxicity of the sodium and methyl-glucamine salts of diatrizoate, iotalamate and metrizoate.
Radiology 85 - 6 (1013 - 1021) - 1965.

- 47 - FISCHER H.W. - BOKSTEIN J.W. - PERRET - 1962.

Comparison of the cardiovascular effects of contrast media in cerebral angiography in man.
J. Neurosurgery 19 (943 - 946) - 1962.

- 48 - FOG J. - 1967.

Isopaque B in angiography of the extremities. A comparative study.
Acta Radio. Supp. 270 (99 - 102) - 1967.

- 49 - FOSTER - KILLEN - 1961.

Experimental appraisal of a new angiographic contrast medium.
Surgery Gynecology and Obstetrics - 113 (234 - 237) - 1961.

- 50 - FRIESINGER G.C. - SCHAFER J. - CRILEY J.M. - GAERTNER R.A. - ROSS R.S. - 1965.

Hemodynamic consequences of the injection of radiopaque material.
Circulation 31 - 5 (730 - 740) - 1965.

- 51 - GENSINI G. - 1963.

Coronary angiography
Prog. Cardiovasc. Dis. - 6 (155) - 1963.

- 52 - GENSINI G. - DI GIORGI S. - 1964.

Myocardial toxicity of contrast agent used in angiography
Radiology 82 - 1 (24 - 34) - 1964.

- 53 - GIAMMONA S.T. - LURIE P.R. - SEGAR W.E. - 1963.

Hypertonicity following selective angiocardiology
Circulation 28 (1096 - 1101) - 1963.

- 54 - GONSETTE R. - ANDRE-BALISAUX G. - 1967.

La perméabilité des vaisseaux cérébraux. Etude systématique de la tolérance des capillaires cérébraux pour les produits de contraste utilisés actuellement en neuro-radiologie.
Acta Radio. Supp. 270 (228 - 243) - 1967.

- 55 - GONSETTE R. - ANDRE-BALISAUX G. - 1969.

Etude expérimentale et clinique de la tolérance des capillaires cérébraux pour une nouvelle substance de contraste (sels de l'acide ioxitalamique).
Acta Radio. Diag. 8 - 6 (535 - 546) - 1969.

56 - GONSETTE R. - ANDRE-BALISAUX G. - 1970.

Etude expérimentale et clinique de quelques produits de contraste hydro-solubles en vue de leur utilisation pour la myélographie, la radiculographie et la ventriculographie.
J. Radio. Electro. 51 - 1 - 2 (19 - 28) - 1970.

57 - GOOTMAN N.L. - RUDOLPH A.M. - SCARPELLI E.M. - BUSKLEY N. - HEYMANN M. - 1965.

Role of sodium in reaction to contrast media.
Circulation 32 Supp. II (100 - 101) - 1965.

58 - GOOTMAN - RUDOLPH A.M. - BUCKLEY N. - 1970.

Effects of angiographic contrast media on cardiac function.
Am. J. Cardiol. 25 - 1 (59 - 65) - 1970.

59 - GRAIGER R.G. - 1968.

Cardio Conray. A new contrast medium. Formulation for angiocardiology and aortography.
British J. Radio. 41 - 489 (674 - 677) - 1968.

60 - GREITZ T. - TORNELL G. - 1967.

Bradycardial reactions during cerebral angiography. A comparison of Isopaque sodium, Isopaque B, Hypaque and Urografin.
Acta Radio. Supp. 270 (75 - 86) - 1967.

61 - GREITZ T. - TELENUS R. - TORNELL G. - 1967.

Influence of Mg and Ca ions in metrizoate (Isopaque) on the bradycardial effects in carotid angiography.
Acta Radio. Supp. 270 (208 - 215) - 1967.

62 - GUERBET M. - CHEYMOL G. - TILLY G. - PEREC J. - 1970.

Produits de contraste en radiologie vasculaire. Présentation d'un nouveau produit.
Communication à la Société Française de Radiologie Médicale le 16 Février 1970.
J. Radio. Electro. 51 - 8 - 9 (512 - 515) - 1970.

63 - HADDY F. - 1960.

Local effects of sodium, calcium and magnesium upon small and large vessels of the dog forelimb.
Circ. Res. 8 - (57 - 70) - 1960.

64 - HALEY T.J. - MC CORMICK W.G. - 1957.

Pharmacological effects produced by intra-cerebral injection of drugs in the conscious mouse.
Br. J. Pharmacol. Chemoth. 12 (12 - 15) - 1957.

65 - HALPERN B.N. - 1942.

Les anti-histaminiques de synthèse.
Arch. Int. Pharmacodyn. 67 - 68 (339).

66 - HARRIS A.B. - 1967.

Steroids and blood brain barrier.
J. Neuro - 17 (282 - 297) - 1967.

67 - HAYES - FOSTER - SEWELL - KILLEN - 1966.

Experimental evaluation of concentrated solutions of iotalamic acid derived as angiography contrast media.
Am. J. Roentgenology 97 - 3 (755) - 1966.

68 - HILAL S.K. - 1966.

Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media.
Radiology 86 - 4 (615 - 633) - 1966.

69 - HOPPE J.O. - BROUSSEAU A. - 1958.

A study of the local tissue toxicity effects of sodium diatrizoate on the cerebral vasculature.
J. Pharm. Exp. Therap. 122 (32 - 33) - 1958.

70 - HOPPE J.O. - 1959.

The evaluation of Iodinated organic compounds as radiopaque media.
J. Am. Pharm. Assoc. XLVIII n° 7 (368 - 379) - 1959.

71 - HOPPE J.O. - 1959.

Some pharmacological aspects of radiopaque compounds.
Ann. New-York Acad. Sciences 72 (727 - 739) - 1959.

72 - HOPPE J.O. - ARCHER S. - 1960.

X Ray contrast media for cardio-vascular angiography.
Angiology 11 (244 - 254) - 1960.

73 - ISERI L.T. - KAPLAN M.A. - EVANS M.J. - NICKEL E.D. - 1965.

Effect of concentrated contrast media during angiography on plasma volume and plasma osmolarity.
Am. Heart J. 64 (154 - 158) - 1965.

74 - JACOBSSON B. - PAULIN S. - 1967.

Experiences with different contrast media in coronary angiography.
Acta Radio. Supp. 270 (103 - 111) - 1967.

75 - JOHANSSON B. - 1969.

Permeability characteristics of vascular smooth cells as revealed by their osmotic response to non electrolyts.
Acta Physic. Scand. 77 (282 - 297) - 1969.

76 - JOHANSSON B.W. - OHLSSON N.W. - WEHLIN L. - 1961.

Electrocardiographic changes during coronary arteriography in dogs.
Cardiologia 39 (390 - 399) - 1961.

77 - KAGSTROM - LINDGREN - TORNELL - 1960.

Circulatory disturbances during cerebral angiography. An experimental evaluation of certain contrast media.
Acta Radio. 54 (3 - 16) - 1960.

78 - KAGSTROM - LINDGREN - TORNELL - 1958.

Change in cerebral circulation during carotid angiography with sodium acetrizoate and sodium diatrizoate. An experimental study.
Acta Radio. 50 (151 - 159) - 1958.

79 - KAHN P.C. - 1969.

Contrast-vasoconstriction mixtures in angiography.
Am. J. Roentgenology 105 - 4 (772 - 776) - 1969.

80 - KILLEN - LANCE - 1960.

Experimental appraisal of the agents employed as angiocardiographic contrast media. II Nephotoxicity.
Surgery 47 (260 - 265) - 1960.

81 - KLOSTER F.E. - BRISTON J.D. - PORTER G.A. - JUDKINS M.P. - GRISWOLD H.E. 1967.

Comparative hemodynamic effects of equimolecular injections of angiographic contrast materials.
Invest. Radio. 2 (353 - 359) - 1967.

82 - KODAMA J.K. - BUTLER W.M. - TUSING T.W. - HALLETT F.P. - 1963.

Totalamate : a new intra-vascular radiopaque media with unusual pharmacotoxic inertness.
Exp. and Molecular Path. - Supp. 2 (65 - 80) - 1963.

83 - KONZETT - ROSSLER - 1940.

Arch. Exp. Pathol. Pharmac. - 195 - 71 - 1940.

84 - KROVETZ L.J. - MITCHELL B.M. - NEUMASTER T. - 1967.

Hemodynamic effects of rapidly injected hypertonic solutions into the heart and great vessels.
Am. Heart J. 74 (453 - 462) - 1967.

- 85 - KROVETZ L.J. - BENSON R.W. - NEUMASTER T. - 1967.

Hemodynamic effects of isotonic solution rapidly injected into the heart and great vessels.

Am. Heart J. 73 - (525 - 533) - 1967.

- 86 - LANCE - KILLEN - 1959.

Experimental appraisal of the agents employed as angiocardigraphic and aortographic contrast media. I: Neurotoxicity.

Am. J. of Surgery 46 (1107 - 1117) - 1959.

- 87 - LANCE - KILLEN - 1961.

Experimental appraisal of agents employed as angiocardigraphic and aortographic contrast media. III : Cardiovascular response to intra-aortic dissemination.

Am. J. of Surgery - 101 (343 - 348) - 1961.

- 88 - LARCAN A. - CALAMAI M. - HEULLY M.C. - STOLTZ M. - 1968.

Accidents rénaux secondaires à des opacifications biliaires ou vasculaires par produits iodés.

Rev. Ass. Méd. Langue française - 4 (26 - 32) - 1968.

- 89 - LARCAN - HEULLY - 1969.

Les accidents rénaux secondaires à l'emploi des produits iodés en radio-diagnostic.

Presse Méd. 77 - 38 (1305-1306) - 1969.

- 90 - LARCAN - STOLTZ - 1970.

L'agrégation des éléments figurés du sang (phénomène dit de "Sludge").

Actualité - Pharmacol. 1970 - 23 (17 - 46)

- 91 - LANGENDORFF - 1895.

Pflügers. Arch. Ges. Physiol. 190 - 280 - 1895.

- 92 - LASSER - FARR - FUJIMAGARI - TRIPP - 1962.

The signifiacnce of proteins binding of contrast media in Roentgen Diagnosis.

Am. J. of Roentgenology - 87 (338 - 360) - Fév. 1962.

- 93 - LASSER - 1968.

Basic mechanisms of contrast media reactions.

Radiology 91 - 1 (63 - 65) - 1968.

- 94 - LASSER R.D. - SCHOENFELD M.R. - ALLEN D.F. - FRIEDBERG C.K. - 1960.
Reflex circulatory elicited by hypertonic and hypotonic solutions injected into femoral and brachial arteries in dogs.
Circulation Research 8 (913 - 919) - 1960.
- 95 - LINDGREN P. - 1959.
Carotid angiography with triodobenzoic acid derivatives. A comparative experimental study of the effects on the systemic circulation in cats.
Acta Radiologica 51 - 5 (353 - 368) - 1959.
- 96 - LINDGREN P. - LOFSTROM B. - SALTZMAN G.F. - 1964.
Intra-vascular erythrocyte aggregation after intra-venous injection of contrast media.
Acta Radiol. Diag. 2 - 4 (334 - 344) - 1964.
- 97 - LINDGREN P. - TORNELL G. - 1958.
Blood circulation during and after peripheral arteriography. Experimental study of the effects of Triurol (sodium acetrizoate) and Hypaque (sodium diatrizoate).
Acta Radiol. 49 - (425 - 440) - 1958.
- 98 - LINDGREN P. - TORNELL G. - 1958.
Blood pressure and heart rate responses in carotid angiography with sodium acetrizoate. An experimental study in cats.
Acta Radiol. 50 (160 - 174) - 1958.
- 99 - LINDGREN P. - SALTZMANN G.F. - TORNELL G. - 1968.
Circulatory effects of iotalamate compounds (Conray) and contrast medium of the benzoic acid type.
Acta Radio. Diag. 7 - 1 (48 - 64) - 1968.
- 100 - LINDGREN P. - SALTZMANN G.F. - TORNELL G. 1968.
Vascular reaction to water soluble contrast media. Significance of concentration and total amount of Iodine.
Acta Radio. Ag. 7 - 2 (152 - 160) - 1968.
- 101 - LUNDERVOLD - ENGENEST - 1966.
Polygraphic recording during cerebral angiography.
Acta Radio. Diag. 5 - (368 - 380) - 1966.
- 102 - LUNDERVOLD A. - ENGENEST A. - 1967.
Polygraphic recording of EEG, ECG, and blood pressure during cerebral angiography with Isopaque B.
Acta Radio. Supp. 270 (87 - 98) - 1967.

- 103 - LUNDERVOLD A. - ENGENEST A. - 1967.

Recording of EEC - ECG - EMG and intra-arterial blood pressure during cerebral angiography
Acta Radiol. Supp. 270 (198 - 207) - 1967.

- 104 - LUNDERVOLD A. - ENGENEST A. - 1969.

Electro-encephalographic and electro-cardiographic studies of complication in cerebral angiography.
Acta Radiol. Diag. 9 (399 - 406) - 1969.

- 105 - McINTOSH H.O. - HURST V.W. - THOMSON H.K. Jr - MORRIS J.J. - WHALEN R.E. - 1967.

The hemodynamic effects of the injection of contrast medium (Isopaque) -
Angiology 18 - (306 - 315) - 1967.

- 106 - MAGNO L. - 1966.

Studio sulla clearance renale dei mezzi di contrasto iodati per uro et angiographia.
Radiol. Med LII (253 - 266) - 1966.

- 107 - MAHER - NEWLON - 1969.

Renal clearance in Man of pharmaceuticals containing radioactive Iodine. Influence of plasma binding.
J. Am. Med. Ass. 207 - 1 (97 - 104) - 1969.

- 108 - MAN M.R. - 1961.

The pharmacology of contrast media.
Proc. Roy. Soc. Med. 54 (473 - 476) - 1961.

- 109 - MARGOLIS G. - YERASIMIDES G. - 1966.

Vasopressor potentiation of neurotoxicity in experimental aortography.
Acta Radio. Diag. 5 - I (7ème symposium neuroradiologium)
(388 - 412) - 1966.

- 110 - MARGOLIS G. - GRIFFIN - KENAN P.D. - TINDALL G.T. - RIGGINS R. - FORT L. 59.

Contrast medium injury to the spinal cord. The role of altered circulation dynamics.
J. Neurosurgery 16 (390 - 406) - 1959.

- 111 - MARGOLIS G. - TINDAL G.T. - PHILIPPS R.L. - KENAN P.D. - GRIMSON K.S.58.
Evaluation of Roentgen contrast agent used in cerebral arteriography.
I : a simple screening method.
J. Neurosurgery 15 (30 - 36) - 1958.
- 112 - MARSHALL R.J. - SHEPHERD J.T. - 1959.
Effect of the injection of hypertonic solutions on blood flow through the femoral artery of the dog.
Am. J. Physiol. 197 (951 - 954) - 1959.
- 113 - MAYTIN O. - 1970.
The genesis of QRS changes produced by selective coronarography.
Circulation 41 - 2 (247 - 255) - 1970.
- 114 - MELARTIN - ERKKI - TUOHIMA - PENTTI J. - DABB - RICHARD - 1970.
Neurotoxicity of Iotalamate and diatrizoate.
II : signifiacnce of concentration and cation.
Inv. Radio. 5 - 1 (22 - 29) - 1970.
- 115 - MERSEREAU W.A. - ROBERTSON H.R. - 1961.
Observation of veinous endothelial injury following the injection of various radiographic contrast media in the Rat.
J. Neurosurgery 18 (289 - 294) - 1961.
- 116 - MICHEL H. - 1949
An electrometric method for the determination of red blood cells and plasma cholinesterase activity.
J. Lab. and Clin. Med. - 34 - (1564 - 1568).
- 117 - MOE R.A. - Hunt W.H. - 1959.
A method for comparing the cardiotoxicities of contrast media.
Arch. Int. Pharmacodyn 119 - 1,2 (110 - 118) - 1959.
- 118 - NORMAN de NOSAQUO - 1968.
Reactions to contrast media. The AMA Registry on adverse reactions.
Radiology 91 - 1 (92 - 95) - 1968.
- 119 - OHLER W.G. - 1967.
Arzneimittel Forschung 17-11 (1386 - 1389) - 1967.
- 120 - OVERBECK H.W. - GREGA G.I. - 1971.
Response to the limb vascular bed in man to intra-brachial arterial infusions of hypertonic Dextrose or hypertonic sodium chloride solutions.
Circ. Res. - 6 (717 - 731) - 1970.

121 - PASSERINI A. - CECCHINI - BORRONI N. - 1966.

Le complicazioni dell' arteriographia carotidea : frequenza, causa e prevenzione.

Rad. Med. 52 (658) - 1966.

122 - PAUPE - ST.MARTIN - 1967.

La fraction ionisée du calcium sanguin. Rôle physiologique et méthodes de dosages.

Presse Médicale - 75 - 43 (2153 - 2156) - 1967.

123 - PEN-TZELIN J. - KRICHEFF I.I. - CHASE N.E. - 1965.

Comparative blood pressure changes in angiography with Meglumine Iotalamate 60 per cent (60 per cent Conray) and 50 per cent sodium Diatrizoate (50 per cent Hypaque).

Radiology 85 - 6 (1033 - 1035) - 1965.

124 - PRIDIE R.B. - KLEVENHAGEN S. - 1969.

Evaluation of a new contrast medium Urovison.

Acta Radio. 8 1 (87 - 95) - 1969.

125 - RAND D.W. - LACOMBE E. 1965.

Effects of angiocardigraphic injections on blood viscosity.

Radiology 85 (1022 - 1032) - 1965.

126 - READ R.C. - 1959.

Cause of death in cardio-angiography.

J. Thoracic and Cardiovasc. Surg. 38 (685 - 693) - 1959.

127 - READ R.C. - JOHNSON J.A. - VICK J.A. - MEYER M.W. - 1960.

Vascular effects of hypertonic solutions.

Circ. Res. 8 - 3 (538 - 548) - 1960.

128 - REYNOLDS G. - 1953.

The electro-cardiogram during angio-cardiography.

Br. Heart J. - 15 (74 - 82) - 1953.

129 - RHEA W.G. - KILLEN D.A. - FOSTER J.H. - 1965.

Relative nephrotoxicity of hypaque and angio-Conray.

Surgery - 57 - 4 (554 - 558) - 1965.

130 - RHEA W.G. - O'NEILL J.A. - KILLEN D.A. - FOSTER J.H. - 1964.

Toxic reactions incident to aortography. The hazard of repeat injections.

Circulation - 92 - Supp. (161 - 164) - 1964.

- 131 - ROSS R.S. - 1963.

Clinical application of coronary arteriography.
Circulation - 27 (107) - 1963.

- 132 - ROWE G.G. - CASTILLO CA - ALFONSO S. - CRUMPTON

Hemodynamic effects of injectury contrast material into the left
ventricle, Ascending and Descending Aorta.
Arch. Int. Pharmacodyn 190 (278 - 290) - 1971.

- 133 - SAKO Y. - 1963.

Hemodynamic changes during arteriography.
J.A.M.A. - 183 - 4 (253 - 256) - 1963.

- 134 - SALVESEN S. LUNDNIELSEN P.L - HOLTERMAN H. - 1967.

Ameliorating effects of Ca and Mg ions on the toxicities of Iso-
paque sodium. I -
Acute toxicities and toxicities in the brain.
Acta Radiologica Supp. 270 (17 - 29) - 1967.

- 135 - SALVESEN S. - LUND NIELSEN P.L. - HOLTERMAN H. - 1967.

Ameliorating effects of Ca and Mg ions on the toxicities of Iso-
paque sodium. II - Studies on the isolated heart and auricles of
the rabbit.
Acta. Radiologica Supp. 270 (30 - 43) - 1967.

- 136 - SALVESEN S. LUNDNIELSEN P.L. - HOLTERMAN H. 1967.

Effects of Ca and Mg ions on the systemic and local toxicities of
the N-methyl-glutamine (meglumine) salts of metrizoic acid (Iso-
paque).
Acta Radio. Diag. Supp. 270 (180 - 193) - 1967.

- 137 - SCHWARTZ W.B. - HURWIT A. - ETTINGER A. - 1963.

Intraveinuous urography in the patients with renal insufficiency.
New Engl. J. Med. 269 (277 - 283) - 1963.

- 138 - SESSIONS - WINFREY - KILLEN - FOSTER - 1962.

Experimental evaluation of a new angiographic contrast medium.
Surgery - Gynecology and Obstetrics - 115 (187 - 190) - 1962.

- 139 - SIEGEL J.H. - SONNENBLICK E.N. - 1963.

Isometric time tension relationships as an index in myocardial
contractility.
Circ. Res. 12 (63 - 75) - 1963.

140 - SOLOVJEV M. - SOLOVJEVOVA E. - 1967.

Effects of intravascular contrast media on erythrocyte sedimentation rate.

Cesk. Radiol. 21 - 2 (122 - 127) - 1967.

141 - SOTTY M. - GILLOT C. - 1966.

Traitements des manifestations allergiques aiguës par l'acide epsilon amino-caproïque.

Presse Med. 74 - 38 (1943 - 1948) - 1966.

142 - STAINSBY W.N. - BARCLAY J.K. - 1971.

Effects of infusions of osmotically active substance on muscle blood flow and systemic blood pressure.

Circulation Res. 28 - Supp. 1 (133 - 139) - 1971.

143 - STUHL L. - GILLOT C. - SOTTY M. 1965.

Mise en évidence d'un processus fibrinolytique au cours des intolérances aux produits iodés de contraste et des états allergiques.

Presse Med. 73 - 41 (2297 - 2300) - 1965.

144 - STUHL L. - GILLOT C. - SOTTY M. - 1966.

Etude expérimentale clinique et biologique des injections intravasculaires de produits iodés dans l'exploration rénale.

J. Radio Electro 47 (363 - 365) - 1966.

145 - THOMSON H.S. - MARGOLIS G. - GRIMSON K.S. - TAYLOR H.M. - 1957.

Effects of intra-arterial injection of Iodine contrast media on the Kidney of the dog.

AMA Arch. of Surgery 74 - 1 (39 - 49) - 1957.

146 - TINDALL G.T. - KENAN P.D. - PHILLIPS R.L. - MARGOLIS G. -

GRIMSON K.S. - 1958.

Evaluation of Roentgen contrast agent used in cerebral arteriography. II : Application of a new method.

J. of Neurosurgery 15 (37 - 44) - 1958.

147 - TORNELL G. - 1963.

Influence of contrast media on the central nervous system.

Acta Radio. Diag. 1 - 3 (932 - 940) - 1963.

148 - TUOHIMA - PENTTI J. - ERKKI - 1970.

Neurotoxicity of Iotalamate and diatrizoate. I : Histo-autoradiographic study of Rat brain with I 131 tagged contrast.

Inv. Radio. 5 - 1 (13 - 21) - 1970.

140 - SOLOVJEV M. - SOLOVJEVOVA E. - 1967.

Effects of intravascular contrast media on erythrocyte sedimentation rate.

Cesk. Radiol. 21 - 2 (122 - 127) - 1967.

141 - SOTTY M. - GILLOT C. - 1966.

Traitements des manifestations allergiques aiguës par l'acide epsilon amino-caproïque.

Presse Med. 74 - 38 (1943 - 1948) - 1966.

142 - STAINSBY W.N. - BARCLAY J.K. - 1971.

Effects of infusions of osmotically active substance on muscle blood flow and systemic blood pressure.

Circulation Res. 28 - Supp. 1 (133 - 139) - 1971.

143 - STUHL L. - GILLOT C. - SOTTY M. 1965.

Mise en évidence d'un processus fibrinolytique au cours des intolérances aux produits iodés de contraste et des états allergiques.

Presse Med. 73 - 41 (2297 - 2300) - 1965.

144 - STUHL L. - GILLOT C. - SOTTY M. - 1966.

Etude expérimentale clinique et biologique des injections intravasculaires de produits iodés dans l'exploration rénale.

J. Radio Electro 47 (363 - 365) - 1966.

145 - THOMSON H.S. - MARGOLIS G. - GRIMSON K.S. - TAYLOR H.M. - 1957.

Effects of intra-arterial injection of Iodine contrast media on the Kidney of the dog.

AMA Arch. of Surgery 74 - 1 (39 - 49) - 1957.

146 - TINDALL G.T. - KENAN P.D. - PHILLIPS R.L. - MARGOLIS G. -

GRIMSON K.S. - 1958.

Evaluation of Roentgen contrast agent used in cerebral arteriography. II : Application of a new method.

J. of Neurosurgery 15 (37 - 44) - 1958.

147 - TORNELL G. - 1963.

Influence of contrast media on the central nervous system.

Acta Radio. Diag. 1 - 3 (932 - 940) - 1963.

148 - TUOHIMÄ - PENTTI J. - ERKKI - 1970.

Neurotoxicity of Iotalamate and diatrizoate. I : Histo-autoradiographic study of Rat brain with I 131 tagged contrast.

Inv. Radio. 5 - 1 (13 - 21) - 1970.

149 - VAN DE BERG - 1963.

Toxicité et action pharmacodynamique de quelques produits de contraste radiologique hydrosolubles.

J. Belge de Radiologie 46-1 - (8 - 37) - 1963.

150 - VAN DE BERG - 1962.

Action vasomotrice périphérique des produits de contraste méthyl-glucaminés.

Acta Radiol. (therapy : physics : biology) 58 (148-158) - 1962.

151 - VAN VOORTHUISEN A.E. - 1967.

Expériences with isopaque B in angio-cardiography and abdominal angiography.

Acta Radiol. Diag. Supp. 270. (132 - 137) - 1967.

152 - VEREBELY K. - KUTT H. - TORACK R.M. - Mc DOWELL F. - 1969.

Effects of radiopaque contrast media on the structure and solubility of the fibrine clot.

Blood 33 (468 - 478) - 1969.

153 - WEILL F. - WEILL J. - SCHMELTZER A. - 1968.

Orientation actuelle de la prévention et du traitement des accidents graves d'intolérance aux produits de contraste iodés.

J. Radio. Electro. 49 - () - 1968.

154 - WOLFROMM R. - DEHOUE A. - DEGAND F. - WATTEZ E. - LANGE R. - CREHALET A. et al. - 1966.

Les accidents graves par injection intra-veineuse de substances iodées pour une urographie. - Rapport présenté le 17 Mai 1965 à la Société Française de Radiologie.

J. Radiol. Electro. 47 - (346 - 457) - 1966.

155 - WOODRUFF M.W. - MALVIN R.L. - 1960.

Localisation of renal contrast media excretion by stop-flow analysis.

J. Urol. 84 (677 -) - 1960.

156 - ZINNER G. - GOTTLOB R. - 1959.

Morphologic changes on vessel endothelia caused by contrast media. Angiology 10 (207) - 1959.

157 - ZSEBOK Z. - SZLAVY L. - 1969.

Cardio respiratory and central nervous effects of angiographic contrast media.

Acta Med. Aca. Scien. Hung. 26 - 4 (293 - 307) - 1969.

158 - ZSEBOK Z. - SZLAVY L. - 1967.

Actions de nouveaux opacifiants angiographiques sur les systèmes cardio-respiratoires et le système nerveux. central. (en allemand)
Arz. Forsch. 17 - 11 (1380 - 1386) - 1967.

